



**FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA**

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Autoinmunidad asociada a la inmunoterapia anti-tumoral.

Anti-tumoral immunotherapy-related autoimmunity.

Autor: D. Álvaro Loza Sierra

Director/es: D. Jesús Merino Pérez

Santander, Junio 2019

Índice:

1. Respuesta inmunitaria frente al cáncer	4
2. Control de la respuesta inmunitaria. Papel de los <i>immune checkpoints</i>	7
3. Concepto de <i>immunoediting</i>	9
4. Mecanismos de escape tumoral a la respuesta inmunitaria	10
5. Los ICIs, una revolución en inmunoterapia. Mecanismo de acción, aplicaciones, biomarcadores relacionados con su eficacia	13
6. Efectos adversos de los ICIs. Concepto, epidemiología, patogenia, biomarcadores predictores	18
7. Manifestaciones clínicas de los irAEs	23
8. Manejo de los irAEs, estrategias terapéuticas	28
9. Otras consideraciones: Tratamiento con ICIs en pacientes con autoinmunidad previa	36
10. Conclusiones finales	38
11. Bibliografía	47

Resumen: La terapia antitumoral mediante inhibidores de puntos de control inmunitario (*immune checkpoints* o ICIs) está siendo una de las vías de investigación con una perspectiva más prometedora de los últimos años, llegando a su punto álgido con la consecución del Nobel de Medicina en 2018. No obstante, por su mecanismo de acción, estas estrategias terapéuticas tienen el riesgo de provocar reacciones autoinmunes. Tales efectos se han denominado por ello "*immune-related adverse effects*" (irAEs). En este trabajo, se analizan las interacciones entre el sistema inmunitario y el tumor, el papel de los ICIs y de sus inhibidores, profundizando en la epidemiología, las posibles formas clínicas de presentación, y las medidas terapéuticas propuestas para contrarrestar los irAEs.

Abstract: Immune-checkpoint inhibitors (ICIs) as anti-tumoral therapy has been one of the most developed and promising pathways of investigation in the recent years, reaching its peak with the 2018 Nobel prize in Medicine award. Nevertheless, the novel adverse effects of these therapies, named immune-related adverse effects (irAEs) due to its underlying mechanism, have unique characteristics and implications as a result of the nature of these biological treatments. In this work, we discuss the interaction between immune system and cancer, the role of immune checkpoints and their inhibitors and, more importantly, the epidemiology, clinical presentation and management of irAEs.

Palabras clave: inmunoterapia antitumoral, CTLA-4 inhibitors, PD1 inhibitors, immune-related adverse effects

Objetivos: Revisión sistemática de la bibliografía existente acerca de la inmunoterapia anti-tumoral con inhibidores de CTLA4, PD-1 y PD-1L (immune-checkpoint inhibitors, ICIs) y, más concretamente, de los efectos secundarios de etiología autoinmune (immune-related adverse effects, irAEs) que pueden desarrollarse durante el tratamiento con estos inhibidores. **(He cambiado el orden de las frases)**

Metodología: Búsqueda en las bases de datos de PubMed con los conceptos "immune checkpoint inhibitors", "immune checkpoint irAEs", "immune-related adverse effects", "cancer immunotherapy", "CTLA-4", y "PD-1"; acotando los parámetros de búsqueda a los últimos 3 años de bibliografía. Lectura comprensiva, síntesis y explicación sistemática del contenido de los artículos encontrados, empleando la bibliografía aportada en los mismos.

1. Respuesta del sistema inmunitario frente al cáncer.

A la hora de adentrarnos en este trabajo, es necesario establecer las bases que relacionan al sistema inmunitario con el cáncer.

La división habitual entre inmunidad innata y adquirida no tiene mayor papel que el didáctico, dado que ambas se interrelacionan obligatoriamente para una correcta función. [1]

Dentro de la inmunidad innata se engloban diferentes poblaciones celulares como células epiteliales, células dendríticas, monocitos, macrófagos, polimorfonucleares (PMN), células natural killer (NK) y, como puente de conexión entre ambos tipos de respuesta, encontramos diversos subtipos de linfocitos (linfocitos B CD5+ y linfocitos T- $\gamma\delta$). Por otro lado, también se involucran diversos factores humorales, entre ellos, una pléyade de citocinas, linfocinas y quimiocinas (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, TNF- α , IFN- γ , etc.), el importante sistema del complemento, enzimas, transportadores iónicos de membrana, carbohidratos complejos, etc. Las moléculas humorales que actúan a suerte de receptores solubles (inespecíficos) en la respuesta inmunitaria innata son la proteína C reactiva, el amiloide sérico, y la proteína unida a manosa (*mannose binding protein*); todas ellas actuando en colaboración con diferentes receptores en las células: receptores *scavenger*, receptores de manosa, CD14, CD35, CD21 y CD11b. [1] [2]

La respuesta inmunitaria adquirida es algo más complicada. En ella, reordenamientos de los genes que codifican la inmunoglobulina de la membrana de cada linfocito B, y que constituye su receptor (BCR), así como en las cadenas del receptor para el antígeno de cada linfocito T (TCR) originan una enorme diversidad clonotípica en ambos tipos de linfocitos, que, a diferencia de las células de la RII, son células monoespecíficas. De esta manera, cuando el BCR o el TCR de un linfocito concreto reconoce su antígeno se produce una proliferación, o expansión clonal, de ese linfocito originando tanto linfocitos efectores como linfocitos memoria específicos para el antígeno o antígenos desencadenantes de la respuesta. Además, la activación de los linfocitos requiere la colaboración de otras señales coestimuladoras (CD80/86 en las células T, CD40 en las células B). La activación de las células T es un tanto más compleja que la de las células B, ya que requiere la participación de dos familias de moléculas: el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), que presentan al receptor TCR de los linfocitos T antígenos peptídicos procesados en diferentes estirpes celulares. Finalmente, una amplia variedad de citocinas desempeñan un papel fundamental en la comunicación entre células de la inmunidad adquirida, y de éstas con aquellas que son parte de la inmunidad innata. [1] [2]

Ahondando en el papel de las moléculas MHC, a grandes rasgos, las moléculas de clase I son aquellas que presentan antígenos endógenos o citosólicos de las células, procesados previamente

por el proteasoma y otras organelas, y expresados junto a la MHC-I en la membrana de prácticamente todas las células del organismo. Este complejo es reconocido por el TCR de los linfocitos T CD8⁺ y tiene un papel fundamental en la inmunovigilancia, permitiendo al sistema inmunitario diferenciar aquellas células propias de otras degeneradas del organismo, como por ejemplo las células tumorales. La activación de un linfocito T CD8⁺ al unirse por su TCR a un complejo MHC-I para el que es reactivo, en las condiciones adecuadas, desencadenará una respuesta citotóxica directa. [1] [2]

Por otro lado, las moléculas MHC de clase II son expresadas especialmente en las denominadas células presentadoras de antígeno (*antigen-presenting cells*, APC). Dentro de éstas encontramos APCs “profesionales” como los linfocitos B, macrófagos y, especialmente, las células dendríticas. En las MHC-II se presentan aquellos antígenos exógenos que han sido reconocidos, internalizados (por internalización del BCR, fagocitosis y endocitosis respectivamente) y procesados por dichas APCs. Las moléculas MHC de clase II son especialmente reconocidas por los linfocitos T CD4⁺ y, dado que las APC son capaces de transmitir las señales coestimuladoras necesarias, activan la respuesta linfocitaria de la célula T CD4⁺, que a través de la liberación de diversas citocinas es capaz de estimular la respuesta de diversas células inmunitarias (macrófagos, linfocitos B, linfocitos T citotóxicos) de manera específica para el antígeno reconocido. [1] [2]

Este proceso de reconocimiento antigénico pone de manifiesto la importancia de la comunicación entre los diferentes componentes de la respuesta inmunitaria. Durante el mismo, cuando el antígeno en cuestión es procesado por APCs o bien identificado por linfocitos B con anticuerpos de membrana específicos, la APC procesa el antígeno y lo presenta a través de las moléculas MHC de clase I o II a los linfocitos T (CD8⁺ y CD4⁺, respectivamente) y, en caso de existir las señales coestimuladoras previamente explicadas, desencadena una respuesta específica por parte de las diferentes clases de linfocitos T. [1] [2]

Por su parte, cuando el antígeno se une al BCR del linfocito B, éste internaliza el antígeno y lo procesa para ser presentado al linfocito T a través de MHC clase II junto a otras señales coestimuladoras, siendo a su vez estimulado por el linfocito T. De esta manera, la misma célula B se activa induciendo su proliferación, cambiando la clase de anticuerpos que puede secretar y diferenciándose a célula plasmática productora de anticuerpos específicos. Estos anticuerpos, a su vez, son capaces de activar al sistema del complemento. El sistema del complemento, entre otras funciones (opsonización, bloqueo de factores de crecimiento, etc.), estimula la actividad fagocítica de macrófagos y neutrófilos. Otras veces desencadenan la denominada citotoxicidad dependiente de anticuerpos (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC) por parte de las células NK. [1]

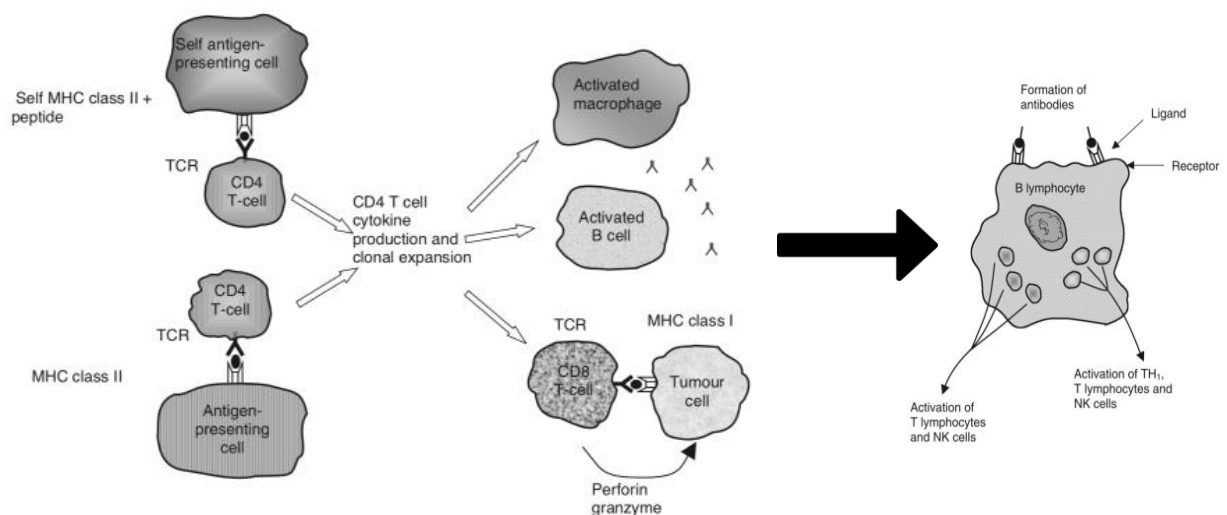


Ilustración 1 Distintas células involucradas en la respuesta inmunitaria adaptativa frente a los tumores, con la clase de moléculas MHC empleadas para la presentación de sus antígenos, y la conexión entre esta respuesta adaptativa y los mecanismos inmunológicos innatos. Modificado de Boohla et al. (2003). [1]

En el caso de los tumores, para que la respuesta se efectiva, juega un papel importante la llamada presentación cruzada de antígenos (*antigen cross-presentation*) y la subsiguiente activación cruzada de los linfocitos T-CD4⁺ y T-CD8⁺ (*T-cell cross-priming*). [3] Por las características de los antígenos tumorales, éstos se presentan por lo general en moléculas MHC-I en la membrana de las células malignas, las cuales carecen de moléculas coestimuladoras para activar a un linfocito T naïve. [1,3] Así, no existiría respuesta citotóxica por parte de los linfocitos T-CD8⁺, a no ser que previamente se haya producido una estimulación por parte de una célula T-CD4⁺ capaz de proporcionar las señales coestimuladoras necesarias para desencadenar la respuesta celular. [1,3]

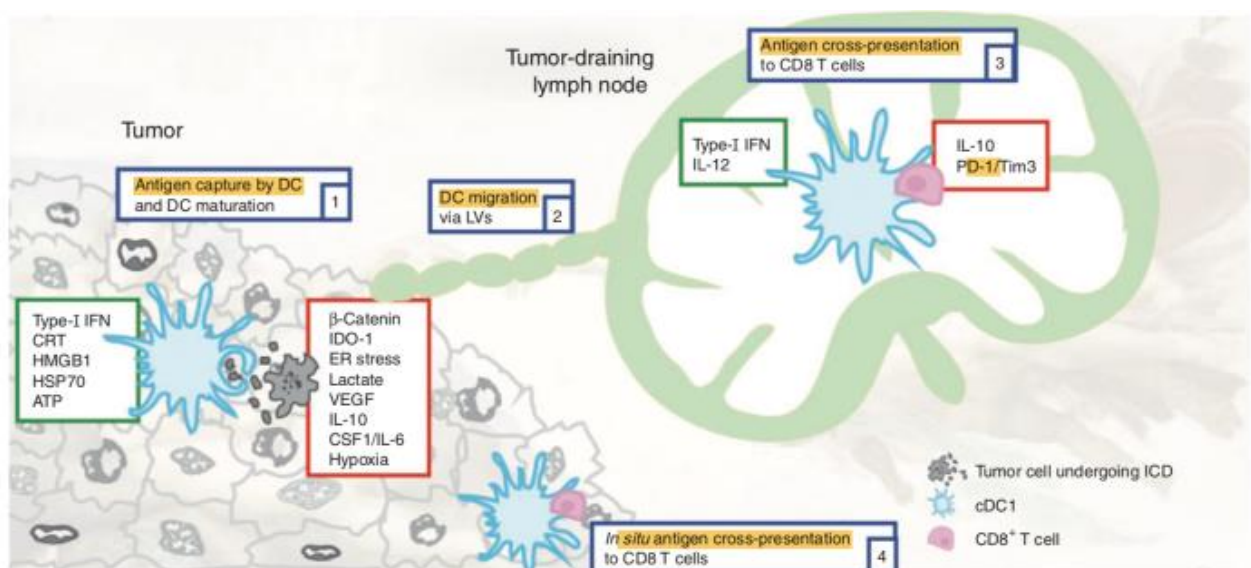


Ilustración 2. Proceso de cross-presentation. En verde se representan las moléculas que facilitan los diferentes pasos, mientras que en rojo se muestran aquellas que la inhiben, entre ellas el checkpoint inmune PD1/PD-L1. Modificado de Melero et al (2017) [3]

Este es el concepto de la presentación cruzada, para el cual las células dendríticas son las APC más eficientes, especialmente un subtipo de ellas (cDC1b, *conventional dendritic cell 1b*) por su extraordinaria capacidad de procesar antígenos exógenos procedentes de células, posiblemente por receptores como el DNGR-1, capaz de detectar patrones moleculares asociados a daño celular (DAMPs) y captar material necrótico para procesar dichos antígenos. [3]

Una vez captado el antígeno, la célula dendrítica se activa y, migrando al ganglio linfático de drenaje, presenta dicho antígeno tanto en moléculas MHC-I como MHC-II. De esta manera es capaz de desencadenar la respuesta de los linfocitos T CD8⁺ y, además, de los CD4⁺ que a su vez estimulan a las células T CD8⁺, entre otras. [1,3]

Finalmente, es importante destacar que esta *cross-presentation* se ve favorecida por un proceso de apoptosis de las células tumorales llamado muerte celular inmunogénica (ICD, *immunogenic cell death*). Por la cual, la célula desencadena una respuesta inmunitaria adaptativa frente a sus propios antígenos, mediante la liberación de factores quimiotáticos y alarminas que atraen y activan a las células dendríticas (ilustración 3.). Este proceso es igualmente importante en el correcto funcionamiento de la inmunoterapia mediante vacunas y la defensa contra infecciones virales. [3]

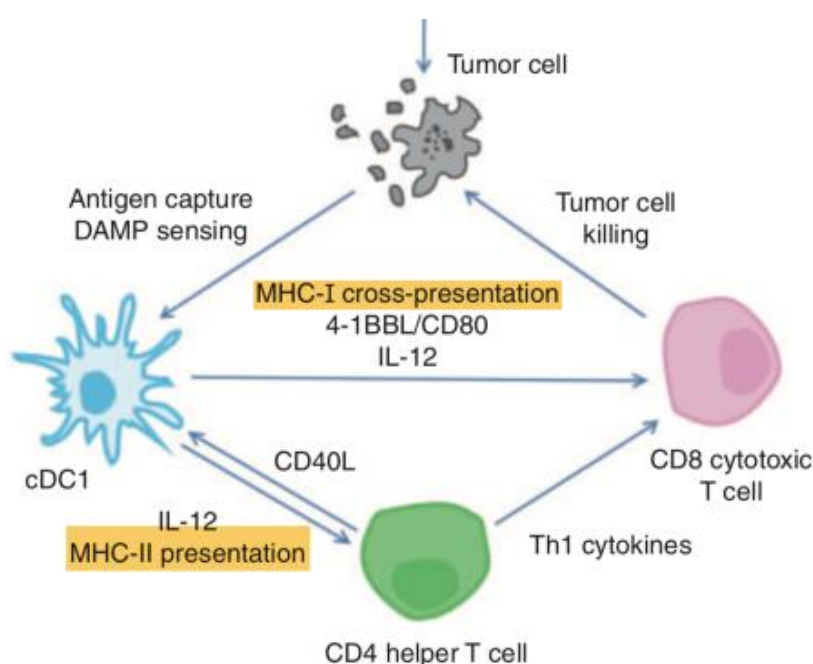


Ilustración 3. Muerte celular inmunogénica y cross-presentation. Modificado de Melero et al. (2017) [3]

2. Control de la respuesta inmunitaria. Papel de los *immune checkpoints*.

El sistema inmunitario es un complejo de moléculas, células y tejidos que, mediante complejas interacciones lleva a cabo la llamada vigilancia inmunológica (*immunosurveillance*), por la cual detecta y reacciona frente a todo aquello extraño al propio organismo (y potencialmente nocivo, como podría ser un agente infeccioso o una estirpe celular tumoral), mientras que respeta y evita dañar lo propio, lo que se denomina autotolerancia. [4]

En el desempeño de estas funciones es importante que el sistema inmunitario controle la intensidad y la duración de la respuesta frente a agentes potencialmente patológicos con objeto de respetar el tejido sano, siendo de vital importancia la autorregulación de diversas células sobre la activación leucocitaria. Para el desarrollo de esta función reguladora son especialmente relevantes una serie de moléculas de membrana cuya interacción con sus ligandos reprime la activación de las células que las expresan. Son los denominados “puntos de control inmunitario” (*immune checkpoints*), siendo las más representativas la molécula CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4*) y la vía PD-1/PD-L1 (*programmed cell death protein-1* y su ligando), que de manera fisiológica inhiben a los linfocitos T. [4-6]

CTLA-4 es un receptor que se expresa en la membrana de los linfocitos T una vez estos han sido activados, siendo previamente una proteína intracelular. Dicha activación requiere una señal doble: Por una parte, el antígeno, presentado por una célula presentadora de antígenos (APC) mediante el sistema mayor de histocompatibilidad (MHC), es reconocido por el receptor antigénico de la célula T (TCR). Por otra parte, el receptor CD28 envía una segunda señal de activación al ser enlazado por las proteínas de membrana B7-1 o B7-2 (CD80 y CD86 respectivamente) de la APC-activada. Ambas señales ponen en marcha una cascada de fosforilaciones mediadas por cinasas de tirosina que culmina con la activación del linfocito. Tras esto, los linfocitos activados comienzan a translocar el CTLA-4 del citoplasma a su superficie [5] con objeto de controlar dicha activación, dado que, CTLA-4 también se une a los ligandos CD80 y CD86, pero con mucha mayor afinidad que CD28, y ello conlleva la activación de fosfatasa intracelulares (SHIP, SHP-1 y SHP-2) que deshacen el trabajo de las cinasas antes mencionadas. De esta forma se controla la intensidad de la respuesta inmunitaria, evitando daño tisular innecesario. [4-7]

Por su parte, el receptor **PD-1** comienza a expresarse a las 24 horas de la activación del linfocito y también ejerce su actividad inmunoreguladora mediante la defosforilación de las moléculas señalizadoras de la ruta activada por el receptor TCR, usando las mismas fosfatasa. De esta forma se altera la supervivencia, proliferación, y función de la célula T. El ligando de PD-1, **PD-L1**, es ampliamente expresado por varias células somáticas sometidas a señales proinflamatorias (TNF, VEGF y, principalmente, IFN-gamma), para controlar la respuesta linfocitaria; pero también es utilizado por las células tumorales para neutralizar a los linfocitos específicos del tumor y promover su propia supervivencia. **PD-L2**, otro ligando de PD-1, es más específico de las APC. Esta ruta es muy importante en aquellas situaciones donde los antígenos se presentan de manera continua (infecciones crónicas, cáncer) y los linfocitos T pierden su capacidad de respuesta frente a dicho antígeno por un programa epigenético, lo que se denomina extenuación, mecanismo que utilizan las células tumorales (expresando PD-L1) para sobrevivir al sistema inmunitario. [4-7]

Anomalías en estas rutas han sido asociadas con múltiples enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias, tanto en modelos animales como en humanos (tabla 1), demostrando la importancia capital de estas moléculas en la autotolerancia y autorregulación inmunológica. [4,8]

Enfermedad autoinmune	Ruta afectada	Estudio
Tiroiditis, Enfermedad de Graves, Tiroiditis de Hashimoto	CTLA-4	Ueda et al., 2003, Vaidya et al., 2002
Diabetes mellitus	CTLA-4	Zhernakova et al., 2005; Ueda et al., 2003
Enfermedad celiaca	CTLA-4	Zherkanova et al., 2005; Song et al., 2013
Miastenia gravis	CTLA-4	Fernández-Mestre et al., 2009
Lupus eritematoso sistémico	CTLA-4 y PD-1	Hudson et al., 2002; Prokunina et al., 2002
Artritis reumatoide	CTLA-4 y PD-1	Vaidy et al., 2003; Lee et al., 2015
Enfermedad de Addison	CTLA-4	Blomhoff et al., 2004

Tabla 1. Enfermedades relacionadas con polimorfismos anómalos de los genes de CTLA-4 y PD-1. (Adaptado de Michot et al., 2016) [8]

3. Concepto de *immunoediting* en inmunología anti-tumoral.

La transformación de una célula normal en una célula tumoral, capaz de escapar a cualquier tipo de regulación fisiológica de su ritmo de crecimiento, requerimientos metabólicos, supervivencia o capacidad de crecer en un tejido distinto al de su origen (metástasis) es un proceso progresivo, más o menos lento. Además, la célula tumoral tiene que superar la inmunovigilancia que hemos descrito previamente. También este es un proceso progresivo en el cual la estirpe celular tumoral van modulando su inmunogenicidad como consecuencia de la presión selectiva que el sistema inmunitario ejerce sobre ella. Es proceso se ha denominado “*immunoediting*” (inmunoección) y consiste en la modificación progresiva que el sistema inmunitario produce en el tumor y que, con un objetivo eminentemente didáctico, se ha dividido en tres fases consecutivas: [1,4]

Fase de eliminación: El sistema inmunitario es capaz de erradicar las células anómalas antes de que se desarrolle un tumor, activándose por las señales clásicas como el IFN-gamma, los DAMPS (patrones moleculares asociados a daño), y ciertas proteínas de superficie de las células premalignas. Durante esta fase es importante la presencia de linfocitos infiltrantes de tumor (TILs),

incluyendo CD4, CD8, células Natural Killer (NK), macrófagos y células dendríticas que, en conjunto, llevan a cabo una respuesta inmunitaria eficaz contra el cáncer incipiente. [1,4,9]

Fase de equilibrio: Debido a la presión positiva que el sistema inmunitario ejerce sobre las estirpes celulares menos inmunogénicas, estas cepas consiguen evitar al sistema inmunitario, produciéndose un equilibrio entre las células que se detectan y destruyen y aquellas que se evaden y sobreviven, sin que el sistema inmunitario pueda eliminar por completo el tumor. Es, supuestamente, la fase de mayor duración, durante la cual la presión positiva continúa esculpiendo la inmunogenicidad del tumor, llegando en el peor de los casos a la fase final de escape tumoral. [1,4,9,10]

Fase de escape tumoral: Tras la selección positiva que se ejerce sobre las estirpes menos inmunogénicas durante la fase de equilibrio, el tumor es finalmente capaz de escapar al reconocimiento y destrucción inmunitaria. En este proceso, se ven involucrados diversos mecanismos intrínsecos y extrínsecos al tumor. [1,4,11]

4. Mecanismos de escape tumoral a la respuesta inmunitaria

Los **mecanismos intrínsecos** pasan por disminuir la expresión de moléculas clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) y de antígenos tumorales, impedir el acople de antígenos peptídicos a las moléculas clase I del MHC, disminuir la expresión de factores co-estimuladores y aumentar la de factores inhibidores (PD-1L), y aumentar la síntesis de mediadores inmunosupresores. También es un factor intrínseco importante la inducción de senescencia en las propias células tumorales, producido por diversos oncogenes (vide infra). [1,4]

Los **mecanismos extrínsecos** corren a cargo de células que infiltran el tumor e inhiben la actividad de las células T efectoras, como son las células T reguladoras (FoxP3⁺), células supresoras de estirpe mieloide, y macrófagos M2. [1,4]

El resultado de este proceso es que, finalmente, el tumor se encuentra protegido en un microambiente inmunológico que favorece su proliferación sin cortapisas, con una alta concentración de moléculas inmunosupresoras y linfocitos Treg que inhiben la respuesta contra el tumor. [1,4,12]

Este microambiente y su composición se correlaciona de manera constante con diferentes genotipos y fenotipos de los tumores, y con su pronóstico (tabla 2), en función del tipo de células inmunológicas que lo conforman. [12]

Tipo de tumor	Composición del ambiente inmunológico	Pronóstico	Estudio
CCR	Alta densidad de células T citotóxicas	Buena respuesta a la terapia con ICIs	Betch et al., 2016
Glioblastoma	Recuentos elevados de células inmunosupresoras y T efectores	No establecido	Doucette et al., 2013
Glioblastoma	Elevación de macrófagos y neutrófilos	No establecido	Wang et al., 2017
Cáncer de mama triple -	Aumento de CD8+ y macrófagos	Supervivencia relacionada directamente con el nivel de CD8+	Chen et al., 2014; Stanton et al., 2016
Cáncer de mama ER/PR/HER+	Aumento de células T reguladoras	Mala supervivencia en relación al aumento de Treg	Decker et al., 2012; Jiang et al., 2015; Liu et al., 2011
CECC	Aumento de CD8+	No establecido	Keck et al., 2015

Tabla 2. Fenotipo inmunológico en diferentes tipos de cáncer y su relación pronóstica. Abreviaturas: CCR: Cáncer Colorrectal, CECC: Carcinoma escamoso de cabeza y cuello. (Adaptado de Wellenstein y de Visser, 2018) [12]

Además, este ambiente inmunosupresor está directamente influenciado por diversas mutaciones genéticas del tumor que además pueden alterar la expresión de las moléculas de checkpoint inmunitario, aunque en ocasiones sin una clara correlación entre genotipo y fenotipo tumoral. Esto se pone de manifiesto en que tumores pulmonares con mutación EGFR⁺ se han relacionado tanto con un aumento de la expresión de PD-1L [13], como con su disminución [14]. Otros estudios genéticos definieron la relación entre sobreexpresión del gen MYCN y la inhibición de factores activadores de células NK en neuroblastomas [15], la mutación en las janus kinasas 1 y 2 (JAK1/2) con una alteración de la expresión de PD-L1 mediada por interferón, que provocaba una resistencia al tratamiento anti-PD-1 [16]. Estas y muchas otras relaciones, en las que no vamos a ahondar, se describieron con mayor precisión utilizando nuevas técnicas de análisis genético (*next generation sequencing*, NGS) y de mapeo del ambiente inmunológico, apoyando todos estos estudios la teoría de que un alto índice mutacional en el tumor produce un aumento de su inmunogenicidad [17] e influye directamente en la respuesta al tratamiento inmunoterápico [17], correlacionándose una buena respuesta a tratamiento anti-CTLA4 en ciertos tipos de tumores con mutaciones en oncogenes como KRAS, ATM y mTOR [18,12]

Por otro lado, como hemos indicado más arriba, es importante destacar el papel que tiene el mecanismo tumoral intrínseco por el cual estas células entran en senescencia, produciendo

modificaciones en el ambiente inmunológico, mediante un proceso denominado **senescencia inducida por oncogenes** (*oncogene-induced senescence*, OIS). [12,19]

En este proceso, las células precancerígenas detienen su ciclo celular por la activación de varias rutas oncogénicas (mutaciones en RAS, NF- κ B, STAT3, p53, mTOR, NOTCH1, entre otras), transformándose en células con un fenotipo secretor asociado a senescencia (***senescence-associated secretory phenotype***, **SASP**), que ejercen un papel modulador del entorno inmunológico, pudiendo ser esta influencia diferente en función de diversos factores. [12,19]

Así, las SASP pueden favorecer la eliminación inmunológica de las células premalignas o, por el contrario, producir un estado de inflamación crónica que induce macrófagos y neutrófilos inmunosupresores que a su vez inhiben la respuesta antitumoral de los linfocitos T CD8⁺ y las células NK. La diferencia entre una acción u otra radica en los diferentes mediadores inmunológicos secretados por las células SASP, que su vez depende de la conformación genética de la célula premaligna. Más concretamente, parece ser un factor clave el nivel de expresión de **NOTCH**. [12,19]

De esta manera, se ha demostrado en modelos tumorales OIS que los niveles de expresión de **citocinas** dependientes de Notch (IL-1 β y CCL2) determinaron el grado de inhibición linfocitaria en el tumor, a través de la represión del factor de transcripción C/EBP β (CCAAT/Enhancer Binding Protein- β). [12,19]

Por el contrario, la inhibición de Notch en los SASP demostró estar ligado a una eliminación eficaz de las células senescentes por parte de los linfocitos. [12,19]

Por supuesto, esta dicotomía no es tal, y la respuesta inmunitaria inducida por las células SASP varía en un rango entre ambos extremos. La mejor caracterización de estos mecanismos tumorales para fomentar el escape inmune podría abrir nuevas vías de investigación en la terapia antitumoral. [12]

Finalmente, otros muchos oncogenes son responsables de cambiar el secretoma de las células cancerosas, influyendo así en el microambiente inmunológico. Estos oncogenes son diversos y numerosos, y pueden llevar a la carcinogénesis tanto por el establecimiento de una inflamación mantenida, como en la sobreexpresión de NF- κ B por pérdida de p53 [5]; como por una supresión inmunológica que ocurre, entre otros, en la mutación del EGFR y en la amplificación de MYC, que producen un aumento en la expresión de PD-1L. [12,20]

5. Los ICIs, una revolución en inmunoterapia. Mecanismo de acción, aplicaciones, biomarcadores relacionados con su eficacia.

Podemos diferenciar los **ICIs** (inhibidores de los *check-point* inmunológicos) en dos grupos, en función de la vía sobre la que actúan.

Los fármacos **anti-CTLA-4** actúan en las primeras fases de la activación linfocitaria, al evitar la inhibición que el CTLA-4 ejerce precozmente en los ganglios linfáticos al presentarse el antígeno al receptor de célula T, facilitando la activación de la misma por la señal coestimuladora producida por interacción entre CD28 y CD80/86. [7]

Dentro de los anti-CTLA-4 se encuentran el Ipilimumab (actualmente aprobado por la FDA) y el Tremelimumab (todavía bajo investigación en ensayos clínicos). [4,7]

Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano de tipo IgG1, siendo el primer ICI en aprobarse por la FDA, para el tratamiento de melanomas avanzados. Durante su investigación, se hizo patente la posibilidad de alcanzar respuestas terapéuticas mantenidas en tumores muy avanzados. Sin embargo, también fue evidente la aparición de múltiples efectos adversos relacionados con el mecanismo de actuación del fármaco, incluyendo enterocolitis, hepatitis y dermatitis. Tales efectos adversos pudieron ser controlados mediante tratamiento inmunosupresor con corticosteroides, sin aparente pérdida del efecto antitumoral. No obstante, otros efectos secundarios más infrecuentes, como inflamación autoinmune del tiroides, hipófisis y glándulas suprarrenales, requirieron sustitución hormonal de por vida. [4,7]

Además, muchos pacientes presentaron inicialmente una ligera progresión del tumor antes de aparecer el efecto antitumoral del fármaco, o la aparición y posterior regresión de nuevos tumores. Es por esto que, a la hora de valorar la eficacia del fármaco, fuese necesario emplear medidores de respuesta a largo plazo, en forma de supervivencia general. [4,7]

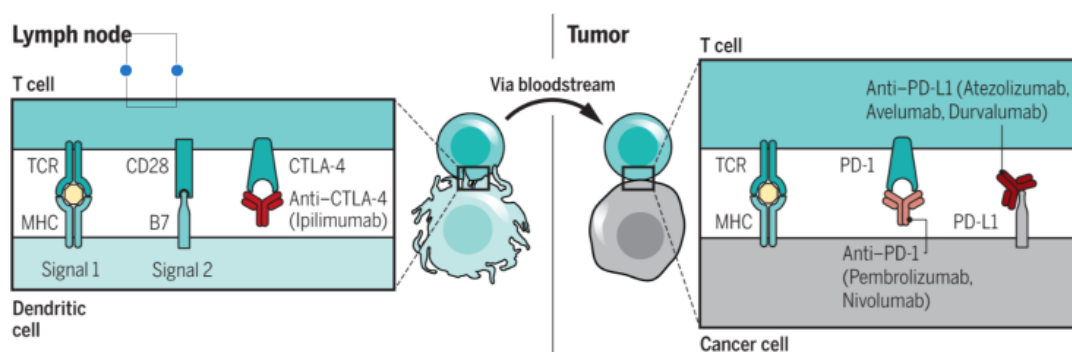


Ilustración 4. Tomado de Ribas et al., 2018 [7]

Finalmente, dos grandes ensayos de fase 3 demostraron la capacidad de Ipilimumab de mejorar significativamente la supervivencia en el melanoma metastásico, comparado con el tratamiento con vacuna peptídica [21] y con quimioterapia [22,7]

Por su parte, las terapias **anti-PD-1 y anti-PD-1L** actúan en una fase más tardía y más específica del ambiente tumoral, bloqueando la unión entre ambas moléculas que ocurre en situaciones de constante estimulación antigénica, como en el caso del cáncer, evitando que la célula escape a la acción de los linfocitos expresando PD-1L (generalmente inducido por la presencia de IFN-gamma). [7]

% Respuesta	Tipo de cáncer	Fármacos	Características genéticas responsables de la respuesta
87	Hodgkin	Nivolumab Pembrolizumab	Amplicón PDJ
70	Melanoma desmoplásico	Nivolumab Pembrolizumab	Mutaciones por exposición solar crónica
56	Ca. Células de Merkel	Avelumab Pembrolizumab	Virus
53	Ca. Con alta inestabilidad de microsatélites	Nivolumab Pembrolizumab	Mutaciones por alteración en la reparación del DNA
35-40	Melanoma	Nivolumab Pembrolizumab	Mutaciones por exposición solar intermitente
20	Cáncer pulmonar no de células pequeñas	Atezolizumab Nivolumab Pembrolizumab	Mutaciones por consumo de tabaco
15	Cabeza y cuello	Nivolumab Pembrolizumab	Mutaciones por consumo de tabaco
15	Gastroesofágico	Pembrolizumab	Mutaciones por consumo de tabaco
15	Vejiga y tracto urinario	Atezolizumab Avelumab Durvalumab Nivolumab Pembrolizumab	Mutaciones por consumo de tabaco
25	Células renales	Nivolumab Pembrolizumab	Inserciones y deleciones
20	Hepatocelular	Nivolumab	Virus de la hepatitis

Tabla 3 .Fármacos aprobados para los distintos tipos de cáncer y su tasa objetiva de respuesta aproximada, junto a la característica principal del tumor que influye en dicha respuesta. (Adaptado de Ribas et al., 2018) [7]

De esta manera, la terapia con ICIs dirigidos a la ruta PD-1, tiene un efecto más restringido a la activación del sistema inmunitario contra el tumor y, por tanto, representa un menor riesgo de desarrollo de efectos adversos y una eficacia demostrada como no inferior. [7,6,23,24]

Es por ello, que estos fármacos han sido ampliamente aceptados en una multitud de aplicaciones diferentes, lo que constituye el denominado “PDLoma”, espectro de aplicaciones que tiene esta opción terapéutica, representado en la tabla inferior (Tabla 3). [7,8]

Dentro de este grupo, los primeros en aprobarse fueron los inhibidores de PD-1 Pembrolizumab y Nivolumab, siendo el primero humanizado y el segundo IgG4 completamente humano, para melanomas refractarios y posteriormente para cáncer de pulmón no de células pequeñas; y Atezolizumab, primer anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado inhibidor de PD-L1 aprobado, para el tratamiento del cáncer urotelial. Finalmente, Avelumab ha sido el último fármaco en ser aceptado para el tratamiento de cáncer de células de Merkel y cáncer urotelial, en 2017. [7]

Además, esta clase de medicamentos fueron los primeros en ser garantizados por la FDA en base a las características genéticas del tumor, sin atender al lugar del origen del mismo. [7]

Así, tanto Pembrolizumab como Nivolumab , fueron aprobados para el tratamiento de cánceres con inestabilidad de microsatélites, fuera cual fuera su origen. Por otro lado, las tasas más altas de respuesta se encuentran en el linfoma tipo Hodgkin, debido a que dichos tumores presentan una expresión constitutiva de PD-1L mediada por el amplicón PDJ, que también engloba la expresión de PD-2L y la kinasa Janus 2 (JAK2). [7]

Tanto los tumores con inestabilidad en los microsatélites, el cáncer de células de Merckel inducido por virus, como el melanoma desmoplásico, tienen unas tasas de respuesta altas (entre 50 y 90%) debido a su alta carga mutacional, que incrementa la inmunogenicidad y la actividad inmunológica contra el tumor una vez el *immune checkpoint* ha sido bloqueado y las células T pueden actuar correctamente. [7]

El resto de tumores con tasas de respuesta más modestas y sus características genéticas han sido plasmados en la tabla 3. [7]

Cabe decir que estas respuestas son, por lo general, más duraderas que aquellas obtenidas en tratamientos que utilizan una molécula oncogénica como diana, ya que en este segundo caso es posible que el tumor evada el efecto terapéutico mutando o dejando de expresar el oncogén diana en cuestión y prosiguiendo su crecimiento reactivando de otra manera dicha ruta oncogénica o a través de otras diferentes. [7,25]

No obstante, utilizando ICIs también aparecen resistencias primarias y resistencias adquiridas, que explicaremos conjuntamente, pues las rutas modificadas para dicha resistencia son las mismas; siendo el momento de mutación previo al inicio del tratamiento en las resistencias primarias y posterior en las adquiridas. Éste es un mecanismo de evasión tumoral inducido por el anteriormente explicado “immunoediting”. [7,25]

En base al mecanismo de evasión tumoral, mediante expresión reactiva de PD-1L en presencia de IFN-gamma por parte de las células malignas (ilustración 2), podemos encontrar varias moléculas involucradas en estas resistencias.

El primer paso y motivo más común de que el tumor no tenga una infiltración previa de células T necesaria para el éxito del tratamiento es que no posea una inmunogenicidad suficiente, generalmente por una baja carga mutacional. No obstante, también existen ciertas mutaciones que, si bien conllevan una carga mutacional alta, no aumentan la inmunogenicidad del tumor, como son las mutaciones en la ruta Wnt u otras rutas que se encuentran activas en células madre, mesenquimales y de tejido cicatricial (en conjunto denominadas **IPRES**, innate anti-PD1 RESistance). Así, se ha demostrado una alta presencia de estas en pacientes con melanoma refractario a tratamiento anti-PD-1. [7,25]

Si el tumor tiene una inmunogenicidad adecuada, el siguiente paso por el que puede evadir la respuesta inmunitaria y ser refractario al tratamiento con ICIs es el ya explicado immunoediting, por el cual se pierden las mutaciones más inmunogénicas. Además, la disminución de expresión de genes relacionados con la presentación de antígenos, como ocurre en deleciones en los genes de moléculas HLA de clase I (encargadas de presentar neoantígenos), o pérdidas de función del gen codificante para β_2M , puede producir tanto resistencias primarias como secundarias. [7,25]

La última ruta que influye en el proceso es la expresión de PD-1L por parte del tumor al detectar el ataque por parte de células T, lo cual realiza mediante una ruta disparada por IFN-gamma e involucrando diferentes moléculas señalizadoras como JAK1 y 2, y STAT1. (ilustración 2). [7,25]

De esta manera, cualquier pérdida, tanto en el receptor de IFN-gamma como en la ausencia de cualquiera de las quinasas, llevaría a una falta de la expresión de PD-L1 por parte de la célula, haciendo inútil el tratamiento inhibitor. [7,25]

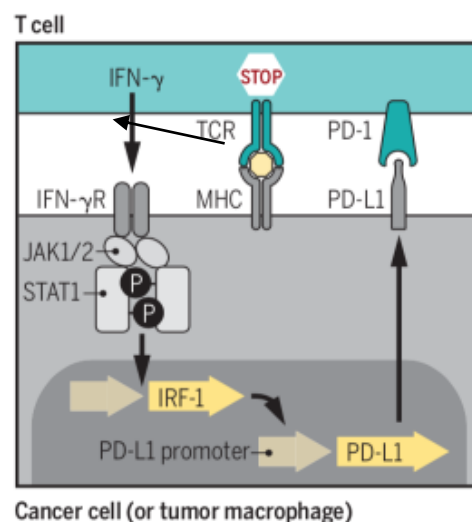


Ilustración 5. Expresión de PD-L1 inducida por IFN. (Modificado de Ribas et al.) [7]

Además, se ha comprobado que la incidencia de mutaciones en JAK 1 o 2, aunque raras, son más frecuentes que lo esperado por azar, sugiriendo que estas mutaciones puedan ser debidas a immunoediting. Estas mutaciones, además de hacer inútil el tratamiento con inhibidores de PD-L1, disminuye los efectos deletéreos del IFN-gamma sobre la célula (aumento de la expresión de moléculas presentadoras de antígeno, aumento de moléculas quimiotácicas para células T, efecto antiproliferativo directo) constituyendo una ventaja para la supervivencia del tumor. [7,25]

La **terapia combinada** con un inhibidor de CTLA-4 y otro anti-PD-1 o anti-PD-1L puede estar justificada en algunos casos, dada su mayor efectividad e índices de respuesta, a cambio de unas tasas mayores de efectos adversos severos, que requerirán tratamiento inmunosupresor (ver siguiente capítulo). [6,7,23]

La combinación de Ipilimumab y Nivolumab se utilizó por primera vez en 2009, tras demostrar la sinergia de ambos fármacos en modelos animales [26], para tratar melanomas metastásicos, demostrando una tasa de respuesta objetiva de más del 50%, que aumentó a un 60% en posteriores estudios de fase II y III [26]. Finalmente, el uso de Ipilimumab con Nivolumab para el melanoma metastásico fue aprobado por la FDA en 2015. [4,6,7,26]

No obstante, como era de esperar, estas tasas de respuesta se vieron acompañadas de alta incidencia de efectos secundarios graves (ver siguientes capítulo), de aproximadamente 60%, lo que lleva al interés actual por identificar a los pacientes óptimos para ser subsidiarios de esta terapia combinada, con ciertas evidencias que sugieren que aquellos pacientes con poca o nula expresión de PD-1L en el tumor (<1%) serían aquellos que más se beneficiarían de dicha terapia. [7,26]

Asimismo, se ha estudiado la capacidad de diferentes marcadores biológicos de predecir la eficacia del tratamiento en monoterapia. El primero de ellos en estudiarse fueron los niveles de expresión de PD-L1 en el tumor [27]. No obstante, no existe todavía consenso en cuanto a los niveles que determinan que un tumor se considere de alta expresión de PD-L1, dado que las distintas farmacéuticas han utilizado diferentes umbrales de positividad, diferentes técnicas de tinción inmunohistoquímica y diferentes algoritmos de puntuación. [8]

6. Efectos adversos de los ICIs: Concepto, epidemiología, patogenia, biomarcadores predictores.

Las manifestaciones patológicas debidas al empleo de ICIs se han denominado **irAEs** (*immuno-related Adverse Effects*). Como en cualquier otro tipo de tratamiento, los ICIs entrañan el riesgo de desarrollar efectos secundarios, con la peculiaridad de que éstos tienen como base fundamental un mecanismo autoinmune que se refleja en su gravedad y determina su clínica, tratamiento, y limitaciones terapéuticas.

6.1 Concepto: Una de las peculiaridades de los irAEs es la ausencia de una definición universalmente aceptada de los mismos, y esto es motivo, entre otros, de la dificultad existente para comparar y analizar diferentes estudios. [32] Varios conceptos se han empleado para clasificar un evento como irAE. [32] Desde estudios que incluyeron como irAE a todas las reacciones adversas que necesitaron tratamiento esteroideo para su resolución y que carecían de otra causa identificable [33], hasta estudios en los que se definió como irAE a cualquier toxicidad que pudiera ser explicada por una etiología inmunitaria. [34] Otras definiciones se basaron en la necesidad de emplear terapia inmunomoduladora. [35] Tal vez la definición más ajustada aparece en la ficha técnica del Nivolumab, definiendo como irAE a toda aquellas neumonitis, nefritis, colitis o hepatitis inmunomediadas que no tuvieran otra etiología factible y que hubieran necesitado tratamiento esteroideo sistémico. [32] La estandarización de una definición adecuada para estos efectos adversos se antoja indispensable para mejorar la comparabilidad e interpretación de los diferentes estudios. [32,36]

No solo el concepto de irAE varía entre los diversos ensayos, sino también su propia clasificación. [36] Algunos autores los clasificaron como “relacionados con el tratamiento”, mientras que otros como “relacionados con el fármaco”, “inmunomediado”, etc. [36] Además, estos podrían ser asignados por estudio individual de los mismos por parte del investigador, o predeterminados en listas de irAEs previamente confeccionadas en base a estudios previos. Además, un mismo irAE podía ser incluido en más de una de estas categorías, o varios irAEs podían sucederse en un mismo paciente. Finalmente, el tiempo de seguimiento de los pacientes y las dosis empleada en los tratamientos fueron muy variables entre los estudios. [36,37]

6.2 Epidemiología: Con todo esto en mente, no es de extrañar que los intervalos de las tasas de incidencia de los irAEs sean francamente amplios. [36] En concreto, las primeras fases (I y II) de los ensayos clínicos con Ipilimumab, Nivolumab y Pembrolizumab arrojaron cifras de 10-80% para cualquier grado de severidad de irAEs, y de 2,5-18% para irAEs de grado 3 o mayor. [38-41] Estos resultados fueron similares en los ensayos de tercera fase, reportándose incidencias de 58-96%

para cualquier efecto adverso relacionado con el tratamiento y de 7-59% para aquellos de grado 3 o mayor. [37,42] Además, se evidenció que la incidencia de irAEs era mayor en pacientes tratados con inhibidores de CTLA-4 que en aquellos con inhibidores de PD-1/PD-1L, posiblemente por el mecanismo de acción más específico en el ambiente tumoral del segundo, como ya se ha explicado. [37,42] También se demostró que los eventos de grado 3 o mayor fueron más frecuente en el tratamiento combinado (53-54%) comparados con monoterapia (18-24% en pacientes tratados solo con anti-PD-1), posiblemente por la desregulación inmunitaria añadida a varios niveles sucesivos. [37,42-45] Finalmente, las incidencias observadas en fases I y II en el tratamiento con los ICIs más recientes (Atezolizumab, Durvalumab, Avelumab) parecen ser menores, concretamente, de 1-9% para aquellos irAEs de grado 3 o mayor. [46-52] No obstante, es preciso confirmar este hallazgo en sucesivos estudios, dadas las limitaciones ya comentadas al respecto. [32,36]

En resumen, pese a que la calidad de los datos epidemiológicos es limitada, podemos afirmar que los irAEs son un hecho frecuente, aunque la mayoría de ellos son de grado 1-2 y remiten con tratamiento esteroideo, siendo una minoría los que requieren tratamiento inmunomodulador (anti-TNF) o cirugía (concretamente en casos de colitis perforada), o que lleven a la muerte del paciente. También podemos afirmar que la incidencia de estos eventos es mayor en el tratamiento con anti-CTLA4, y que son más frecuentes los efectos adversos de grado 3 o mayor en el tratamiento combinado que en monoterapia. [36]

6.3: Patogenia, hipótesis dual, relación con la respuesta al tratamiento: A pesar de que los mecanismos específicos por los que se desarrollan estos efectos adversos son aun ampliamente desconocidos, diversos estudios sobre la repercusión del tratamiento con ICIs en las subpoblaciones linfocitarias, junto al conocimiento del mecanismo de los mismos y de los *immune checkpoints*, permiten inferir la patogenia de los irAEs. [6]

En concreto, se postula que los irAEs son consecuencia de la combinación de dos procesos diferentes: Por un lado, la desregulación de células T autorreactivas preexistentes, y, por otro, la reacción cruzada entre los antígenos tumorales que son diana para las células T en el ambiente tumoral y los antígenos que se expresan de manera habitual en diversos tejidos normales, posteriormente afectados por dichos efectos adversos. [36]

En cuanto a la primera hipótesis, como ya se ha explicado, la función primordial de CTLA-4 y PD-1/PD-L1 es permitir la autotolerancia y la autorregulación de la respuesta inmunitaria, inhibiendo a aquellos linfocitos T autorreactivos y también a aquellos sometidos a una estimulación constante, con el fin de evitar el daño tisular derivado de una activación inmunitaria descontrolada. [4,6]

El bloqueo de esta inhibición, pese a ser beneficioso en el contexto del tumor, aumenta la actividad y proliferación de los linfocitos T efectores, alterando la capacidad de autotolerancia del sistema inmunitario y aumentando así el riesgo de desarrollar algún tipo de irAE. [6] Varios modelos animales demostraron la relación entre la eliminación de CTLA-4 o PD-1 y el desarrollo de varias enfermedades autoinmunes tales como miocarditis, pancreatitis, artritis, glomerulonefritis, y miocardiopatía dilatada por anticuerpos. En humanos, comenzaron a aparecer eventos de tipo autoinmune en los primeros ensayos clínicos, momento en que se les denominó irAEs. Entre ellos, los más frecuentes fueron colitis, neumonía intersticial, rash cutáneo, otras alteraciones dermatológicas (vitiligo), endocrinopatías (pancreatitis autoinmune, hipofisitis), y otros irAEs menos frecuentes. Basándonos en esta teoría, sería posible predecir la aparición de irAEs determinando la existencia de células T autorreactivas preexistentes (independientes del tumor), marcadores de riesgo como ciertos haplotipos HLA, niveles bajos de autoanticuerpos en plasma previos al tratamiento, etc. No obstante, los distintos estudios realizados al respecto no han sido capaces de validar estos análisis para su uso práctico. [36]

Así, en los pacientes que desarrollan irAEs aparece una importante infiltración tisular por linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ activados en los tejidos afectados, así como un aumento en sangre de citocinas inflamatorias, reflejando un desbalance en la regulación inmunitaria [53]. Estos hallazgos son patentes en varios estudios sobre la base patogénica de los irAEs que se desarrollan tanto en la piel como en el sistema digestivo en pacientes tratados con un anti-CTLA4 que desarrollan colitis [54].

Así, este estudio [54] demostró que los factores inmunológicos de la mucosa gastrointestinal se ven desequilibrados al iniciar un tratamiento con anti-CTLA4, reflejándose este hecho en un cambio en la homeostasis inmunológica humoral de la microbiota con un aumento de los niveles de anti-OmpC (proteína propia de *E. coli*), en el aumento de neutrófilos detectados mediante tinción con p-ANCA (anticuerpo anti-citoplasma de neutrófilo perinuclear) y por el aumento de calprotectina procedente de neutrófilos. [6,54] Se analizaron biopsias intestinales de 115 pacientes tratados con CTLA-4 (Ipilimumab) divididos aleatoriamente en un grupo con tratamiento adyuvante con Budesonida de manera profiláctica para evitar el desarrollo de irAES, y otro con placebo. Además, se investigaron polimorfismos de ciertos genes que pudieran estar relacionados con la predisposición a desarrollar estos irAEs, y también marcadores serológicos que pudieran ser indicativos precoces del proceso. [54]

Las biopsias se tomaron entre la primera y segunda semana de tratamiento anti-CTLA4 para detectar los cambios precoces de carácter inflamatorio inducidos por Ipilimumab, antes de que los cambios más inespecíficos de una colitis más avanzada impidieran el análisis eficaz de los mismos. No obstante, no se encontraron diferencias significativas entre los diferentes polimorfismos en los

genes involucrados en la respuesta inmunitaria estudiados ni entre diversos alelos de HLA-A y HLA-B. Tampoco hubo diferencia entre los grupos que recibieron Budesonida profiláctica y el grupo de control con placebo. Finalmente, no se lograron encontrar biomarcadores utilizables en la clínica para predecir estos irAEs. [54]

Además, este estudio llegó a la conclusión de que, pese a que tanto la enfermedad inflamatoria intestinal clásica y la producida por el tratamiento con anti-CTLA4 son de base inmunológica, el distinto patrón de biomarcadores, distribución de las lesiones en la mucosa y demás datos del estudio, indican que la colitis producida por Ipilimumab podría ser una entidad clínico-patológica diferente a la enfermedad inflamatoria intestinal clásica. [54]

Otros estudios apoyaron esta hipótesis, demostrando que el tratamiento con anti-CTLA4 induce una depleción de células T reguladoras Foxp3⁺ en sangre periférica, mientras que aumentan las cifras de linfocitos T CD8⁺, TH1 y TH17 [55]. También se ha encontrado que en los pacientes que desarrollan irAEs gastrointestinales durante el tratamiento los niveles elevados de IL-17 se relacionan con la expansión celular de los linfocitos TH17. [6,56]

En base a la segunda hipótesis, se defiende que los irAEs pueden ser también fruto de la reactividad cruzada entre los neoantígenos tumorales y antígenos expresados habitualmente en las células propias. [36] Este fenómeno se conoce con anterioridad al desarrollo de estos inmunoterápicos en el caso de los pacientes con melanoma que presentaban anticuerpos contra proteínas del melanoma e hipopigmentación cutánea, en los cuales el tumor evolucionaba mas favorablemente, ya que la hipopigmentación parece secundaria a una mayor actividad inmunológica contra las células tumorales. [57-59] De esta manera, en el contexto del tratamiento con ICIs en el melanoma, la aparición de hipopigmentación y otros irAEs cutáneos tendrían una relación directa con una respuesta antitumoral adecuada, lo cual se traduciría en un pronóstico más favorable. [60-62] en consonancia, los irAEs que afectan a la piel (vitíligo, rash, alopecia) se han relacionado con la activación linfocitaria contra los melanocitos, apareciendo un infiltrado perivascular de linfocitos y eosinófilos en la epidermis, y un infiltrado dérmico de linfocitos CD4⁺ y CD8⁺ reactivos con melan-A junto a melanocitos en apoptosis [56].

Así mismo, se han llevado a cabo varios estudios que atribuyen la aparición de irAEs al fenómeno de reactividad cruzada. En concreto, se realizó un estudio postmortem en dos pacientes, fallecidos por miocarditis fulminante y rabiomiolisis respectivamente, durante el tratamiento combinado con Ipilimumab y Nivolumab. [63] Estudiando el tejido tumoral, cardíaco, y muscular en ambos pacientes, evidenciaron una expansión clonal de células T en los tres tejidos, proponiéndose entonces que el tumor podía expresar neoantígenos compartidos o similares a los presentes en el tejido muscular y cardíaco, produciéndose irAEs por dicho fenómeno de reactividad cruzada. Otro

grupo de investigación también teoriza, en una revisión realizada sobre el mismo estudio, que este fenómeno es debido a la baja selectividad de las células T antitumorales para los neoantígenos del tumor que se encontraron en dichos pacientes, y su consecuente predisposición a desarrollar una reacción cruzada. [64]

Esta causalidad dual puede ser el motivo por el cual los distintos estudios encaminados a predecir la aparición de irAEs, así como de su relación con una respuesta antitumoral eficaz, han arrojado resultados contradictorios entre sí, al actuar como factor de confusión los eventos debidos a autoinmunidad latente previa sobre aquellos que son resultado de la reactividad cruzada, y viveversa. [36]

6.4 Predictores de aparición de irAEs y de la respuesta anti-tumoral: De esta manera, a la hora de intentar determinar la relación entre diversos parámetros biológicos (títulos bajos de autoanticuerpos previos, haplotipos HLA de riesgo, ...) con el desarrollo de irAEs, éstos solo podrían predecir los irAEs que se producen por una desregulación inmunitaria que libera a las células T autorreactivas preexistentes. Además los resultados pueden confundirse con eventos adversos desencadenados por reactividad cruzada. En este último caso, sería virtualmente imposible encontrar predictores efectivos en la práctica clínica, ya que los neoantígenos tumorales que provocan la reactividad cruzada serían diferentes en cada paciente concreto. [36] Por ello, la esperanza de encontrar algún indicador de riesgo de desarrollo de irAEs aplicable en la práctica clínica pasa porque este indicador sea independiente de la etiología del irAEs. Un avance en este campo puede verse en un estudio multicéntrico japonés que correlaciona las variaciones en el hemograma de los pacientes tratados con Nivolumab (respecto a su hemograma basal pretratamiento) con la aparición de irAEs graves (grado 3 o 4). [65]

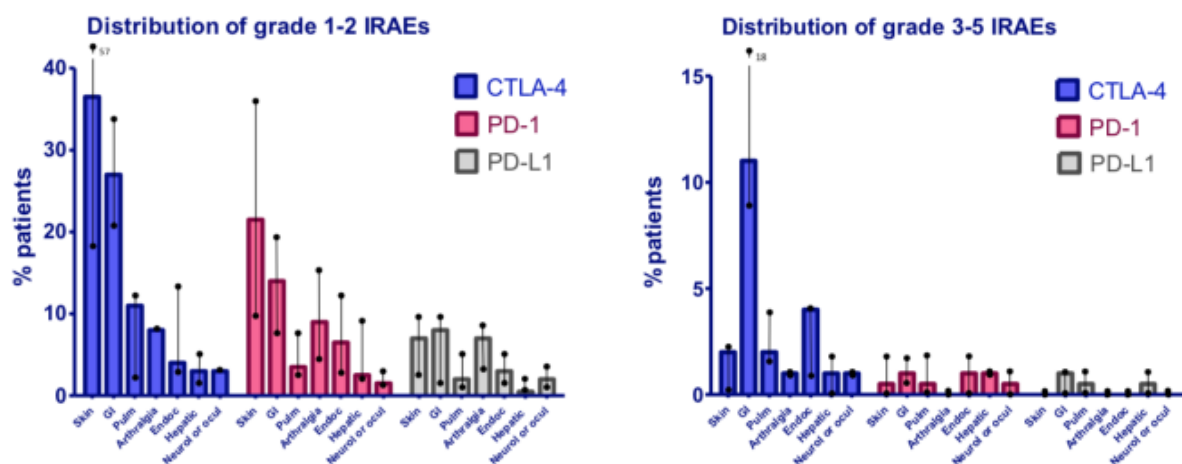


Ilustración 6 Incidencias de los distintos irAEs, en función de su severidad y del tipo de ICI empleado. Tomado de Michot et al.[8]

Del mismo modo, en los estudios que valoran la relación entre la efectividad del tratamiento antitumoral con la aparición de irAEs, la correlación aparecerá en aquellos casos que son debidos a una reactividad cruzada entre los neoantígenos tumorales y el tejido sano, siendo un factor de confusión aquellos irAEs secundarios al efecto de células autorreactivas preexistentes. Para poder realizar estudios adecuados, sería preciso analizar efectos adversos específicos para cada tipo de tumor, con objeto de comprobar si son producidos por reactividad cruzada, como en el caso de los irAEs cutáneos o el vitiligo en el tratamiento del melanoma avanzado. Haciendo esto, y categorizando los irAEs en función de su base patogénica, se podrían abrir puertas de cara a predecir de manera adecuada la respuesta del tumor al tratamiento. [36]

7. Manifestaciones clínicas de los irAEs.

Los irAEs son muy variados y, teóricamente, pueden afectar a cualquier tejido susceptible de ser infiltrado por células del sistema inmunitario. A continuación, desglosaremos las posibles manifestaciones clínicas en función de los tejidos afectados. Esta clasificación puede variar entre autores, pero en conjunto engloban una serie de patologías constantes. [4,8] Además, es importante saber que, aunque los distintos irAEs pueden ocurrir en el tratamiento con cualquiera de los ICIs, algunos se asocian más a determinados fármacos (tabla 4). [4,6]

irAEs	Incidencia total (%)	
	Anti-CTLA4	Anti-PD1/PD-L1
Dermatológicos (rash, vitiligo, SSJ, NET, ...)	44.0	37.4
Gastrointestinales (diarrea, colitis, hepatitis, pancreatitis)	30.0	20.0
Fatiga	46.0	47.0
Endocrinos (alteración tiroidea, hipofisitis, insuf. Suprarrenal)	10.0	<10.0
Musculoesquelético (artritis)	6.1	7.1
Mucosas (sequedad, mucositis)	<5.0	5.0
Pulmonar (neumonitis)	1.0	<1.0
Oftalmológicos (epiescleritis, conjuntivitis, uveítis, inflamación orbitaria)	<1.0	-
Neurológicos (Guillain-Barré, meningitis aséptica, ...)	<1.0	-
Fallo renal	<1.0	1.0-22.0
Hematológicos (aplasia roja, neutropenia autoinmune, pancitopenia, hemofilia adquirida)	<1.0	-

Tabla 4. Incidencia de los diferentes tipos de irAEs en función del tipo de tratamiento estudiado, datos tomados de Stucci et al. [6]

7.1 Afectación cutánea y mucosa: Son los irAEs que más frecuentemente aparecen en el tratamiento con cualquier ICI, especialmente al tratar un melanoma. [24,38] La manifestación más frecuente es la hipopigmentación o vitíligo, seguido del rash cutáneo. [66] Existen casos reportados de Síndrome de Stevens-Johnson y de necrosis tóxica epidérmica [67], así como de psoriasis. [8] En cuanto a la afectación de mucosas, un 5% de los pacientes experimentan sequedad de mucosas (especialmente en la boca) [68], contexto en el que es necesario descartar la presencia de candidiasis y realizar screening para Síndrome de Gougerot-Sjögren mediante estudio de ANAs y anticuerpos anti-SSa y -SSb. [8]

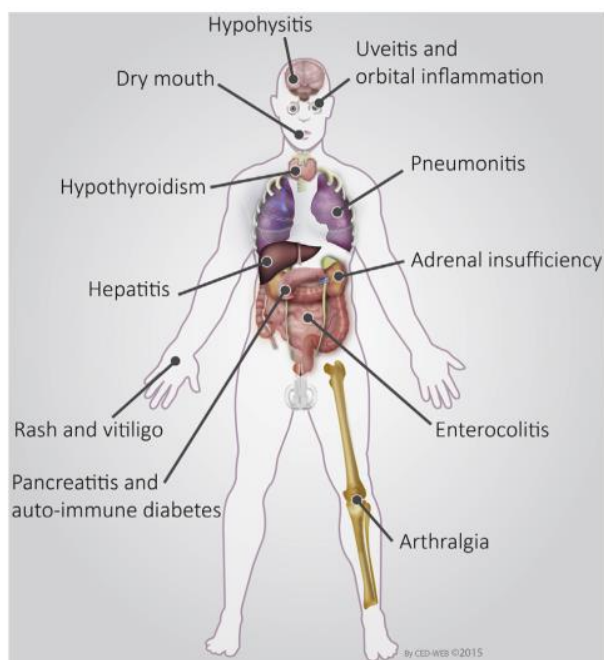
7.2 Afectación gastrointestinal: La diarrea ocurre en el 30% de los pacientes tratados con anti-CTLA-4, y en un porcentaje menor en aquellos tratados con un anti-PD-1/PD-1L. [4,8] La enterocolitis acompañante también es más frecuente en el tratamiento con anti-CTLA-4, y comparte características de la enfermedad de Crohn [69,70] (presencia de úlceras en la colonoscopia, abscesos crípticos e infiltrados de linfocitos CD4 y neutrófilos en biopsia) aunque se ha postulado que se trataría de una entidad diferente. [54] Excepcionalmente, la colitis puede ser severa y complicarse con una perforación intestinal. [4]

7.3 Alteraciones endocrinológicas: Ocurren en un 5-10% de los pacientes y suelen afectar a tiroides e hipófisis. [8] [39] La afectación tiroidea más frecuente es el hipotiroidismo, que aparece con niveles elevados de TSH y suele requerir análisis de hormonas tiroideas y tratamiento hormonal con levotiroxina. En casos aislados aparece hipertiroidismo, siendo útil el tratamiento sintomático con beta-bloqueantes y teniendo un curso autolimitado, produciéndose posteriormente un hipotiroidismo residual. [71] Curiosamente, estas manifestaciones son más frecuentes en el tratamiento con inhibidores de PD-1 que con anti-CTLA-4. [4] Por todo esto, es necesario realizar un análisis de la función tiroidea previo al inicio del tratamiento. [4,8]

En ocasiones, la glándula afectada es la hipófisis. La hipofisitis ocurre con mayor frecuencia en el tratamiento con anti-CTLA-4, hasta en un 5% de pacientes, más frecuentemente en hombres [4], y se traduce en una disminución de la liberación de las distintas hormonas hipofisarias (ACTH, TSH, FSH, LH, GH, prolactina) que conlleva una insuficiencia hormonal de las glándulas diana. [8] Esta patología entraña una dificultad diagnóstica por lo inespecífico y amplio de sus síntomas: cefalea, fatiga, debilidad muscular, palidez, pérdida de peso, anorexia, náuseas, ... Los síntomas más específicos son aquellos que derivan del déficit específico de una hormona, y son más útiles para llegar al diagnóstico: aumento de peso, estreñimiento, bradicardia, en el caso de hipotiroidismo; disfunción eréctil, amenorrea, en caso de hipogonadismo; hipotensión ortostática, hipoglucemia e hiponatremia en caso de insuficiencia suprarrenal. [72] De todos estos, la afectación más frecuente es el hipotiroidismo de causa central. [72] Además, otros datos para llegar al tratamiento serían la presencia de autoanticuerpos anti-hipofisarios en sangre [73], junto a la posibilidad de realizar

resonancia magnética con gadolinio de la silla turca, pudiendo aparecer un aumento de tamaño y heterogeneidad glandular con captación de contraste. [74] La mayoría de estas patologías requerirán suplementos hormonales, en muchos casos de por vida. [72]

7.4 Daño hepático: Una hepatitis de etiología autoinmune ha de ser sospechada desde el momento en que las enzimas hepáticas se eleven de manera inexplicable en pacientes bajo tratamiento con ICIs, en los que se recomienda una monitorización analítica. Este fenómeno aparece en menos del 5% de los pacientes [4,8,24], que además suelen ser asintomáticos, habiendo en algunos casos síntomas de ictericia, dolor abdominal o náuseas. [4,8,75] Es preciso descartar una infección por virus hepatotropos mediante serologías, así como las metástasis y la colelitiasis mediante un TAC o una ecografía abdominal. [75]



En una hepatitis por irAE, podremos encontrar una ligera hepatomegalia, con edema periportal y linfadenopatías en la prueba de imagen. [75] Las pruebas serológicas para ANAs, anticuerpos anti-músculo liso, antimicro-somales tipo 1 y anti-citosol hepático tipo 1 suelen ser negativos. [76] El diagnóstico definitivo requiere una biopsia hepática que demuestre la infiltración difusa de células T en todos los lóbulos, con importante infiltración sinusoidal por histiocitos y endotelitis de la vena central. [76]

Ilustración 7. El amplio espectro clínico de los irAEs, tomado de Michot et al. [8]

7.5 Patología pulmonar: La neumonitis de causa inmunológica, en ocasiones similar a la sarcoidosis [77,78], y la neumonitis inflamatoria organizada (neumonía criptogénica organizada) [79] aparecen en alrededor del 1% de pacientes en tratamiento con cualquier ICI, siendo más frecuente en aquellos que se encuentran bajo Nivolumab para el tratamiento de un cáncer pulmonar. [4,8,39] Dada la severidad de esta afectación y su potencial peligro para la vida, es importante para el médico prestar atención a los signos y síntomas que pueda presentar el paciente, como tos seca, disnea progresiva y crepitantes finos inspiratorios. [80] Una vez sospechado, es de rigor realizar un TAC torácico, una espirometría y estudio de la capacidad difusión de CO. Las lesiones típicas en TAC serán imágenes en vidrio deslustrado y/o pequeños infiltrados nodulares diseminados, de predominio en bases. [80] Además, es necesario descartar

otras causas concomitantes, como una disfunción ventricular izquierda y diversos agentes infecciosos tanto bacterianos (*P. jirovecii*, *L. pneumophila*, *C. pneumoniae* y *M. pneumoniae*) como víricos (virus sincitial respiratorio, virus influenza, metapneumovirus) mediante estudio de lavado broncoalveolar. [8]

7.6 Afectación oftalmológica y neurológica: Ambas se han reportado en pacientes bajo tratamiento con anti-CTLA-4. Los irAEs oculares fueron epiescleritis, conjuntivitis, uveítis e inflamación orbitaria. [81,82] La mayoría de los casos se controlaron con corticoides tópicos, utilizándose tratamiento oral solo en las uveítis más severas y las inflamaciones orbitarias. [81]

Por otro lado, en relación con el uso de anti-CTLA-4, se reportaron casos de Guillain-Barré [83] [84], meningitis aséptica o linfocítica [84], encefalopatía posterior reversible [85], neuropatía inflamatoria entérica [86] y mielitis transversa. [87]

7.7 Artralgias y artritis: Poliartritis o artralgias aparecen con una incidencia entre el 5-15% de los pacientes tratados con cualquier tipo de ICI. [4,8] La presentación de estas artritis es variable en una serie de 9 casos de pacientes bajo tratamiento con ICIs que desarrollaron este irAE [88]. En algunos de ellos se afectaron grandes articulaciones, mientras que en otros lo fueron las pequeñas articulaciones. Dos pacientes desarrollaron un cuadro típico de artritis reactiva, acompañada de uretritis y conjuntivitis; cuatro pacientes también desarrollaron colitis, y uno sufrió una artritis erosiva. [88] Ninguno de los afectados tuvo positividad para factor reumatoide o anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado (CCP) y únicamente 3 tuvieron títulos de ANAs positivos. [88] No obstante, se cree que la incidencia de este irAE está infravalorada, ya que la mayoría de los ensayos clínicos únicamente reportan aquellos de grado 3 o mayor, no notificándose casos con artritis menos severa. [89]

Además, se han reportado casos de otros irAEs reumáticos en pacientes tratados con inhibidores de CTLA-4, habiendo desarrollado lupus eritematoso sistémico (LES), polimialgia reumática y arteritis de células gigantes. [90-93] En estos casos, los ANAs y los anticuerpos anti-CCP eran positivos en la mayoría de los pacientes.

7.8 Fatiga: Es uno de los efectos adversos más frecuentes en el tratamiento con ICIs. [8,68] No obstante, no es sencillo establecer la relación causal dada su inespecificidad. Es importante descartar que se deba a una alteración endocrina (hipotiroidismo, hipofisitis, insuficiencia suprarrenal), así como a una progresión del cáncer. En algunos casos, esta fatiga puede deberse a un síndrome de fatiga crónica, pudiendo mejorar con el ejercicio habitual. [94]

7.9 Afectación renal: El fallo renal se ha reportado tanto en tratamiento con anti-CTLA4 [92], anti-PD-1 [95], y tratamiento combinado [43], con una incidencia alrededor del 1%. [24,43,90] Se

notificaron casos de daño renal, entre ellos, nefritis intersticial con inflamación cortical y aumento del tamaño renal [96], nefritis granulomatosa [97], y nefropatía glomerular semejante al lupus [92].

7.10 Afectación pancreática: La elevación de enzimas pancreáticas se ha notificado tanto en tratamiento anti-CTLA-4 [98] como anti-PD-1 [99], siendo la mayoría de los casos datos de laboratorio aislados, ya que los pacientes no cumplieron criterios de pancreatitis. [100] En estos casos es necesario realizar un screening de causas habituales de pancreatitis, así como descartar una obstrucción de las vías biliares mediante pruebas de imagen. [8]

En cuanto a la función endocrina del páncreas, se han reportado casos puntuales de diabetes mellitus tipo 1, para cuyo manejo es necesario el tratamiento con insulina y se contraindica el tratamiento con esteroides, por poder empeorar la alteración metabólica. [4,8]

7.11 Síndromes hematológicos: La citopenia de cualquier serie aparece con escasa frecuencia durante el tratamiento de tumores sólidos con ICIs, no obstante, sí es frecuente observarlo cuando se tratan linfomas. [101] En pacientes en tratamiento con anti-CTLA-4, se han reportado casos de aplasia de células rojas [102], neutropenia autoinmune [103], pancitopenia [104], y hemofilia A adquirida. [105] Ante la sospecha, es necesario descartar otras causas de afectación hematológica, realizando frotis sanguíneo, recuento de reticulocitos, test de Coombs, determinación de LDH, haptoglobina y bilirrubina, e incluso examen de la médula ósea. [8]

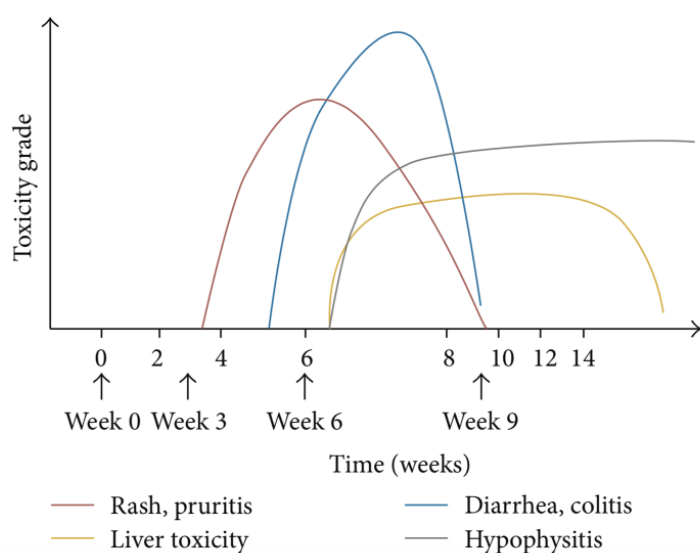


Ilustración 8. Aparición y resolución de los distintos irAEs en función del tejido afectado. Tomado de Tarhini, 2013 [56]

7.12 Cinética de los irAEs: El momento de aparición de estos irAEs puede ser temprano, durante la fase de inducción del tratamiento en los primeros tres meses, pero también se han reportado casos semanas o meses tras la última dosis administrada. [56,67] El momento de aparición varía en función del tejido afectado, y es más precoz para aquellos que afectan a piel y mucosas (2-3

semanas), seguido de las afectaciones gastrointestinales y hepáticas (6-7 semanas). Finalmente, los irAEs endocrinológicos suelen ser los más tardíos, con una media de 9 semanas hasta su aparición. [56,106]

En cuanto a su resolución, la mayoría desaparecieron en menos de 3 meses. [67] Los irAEs que afectaron a la piel, intestino e hígado se resolvieron en pocas semanas, mientras que la afectación endocrina se alargó hasta las 20 semanas, cronificándose de manera irreversible en ocasiones. [106] Esta distribución temporal fue similar para la dosis aprobada de 3mg/kg de Ipilimumab como para la dosis experimental de 10mg/kg. [56] Esto se representa en la ilustración 8.

8. Manejo de los irAEs, estrategias terapéuticas.

El tratamiento óptimo de los irAEs está basado en la experiencia clínica, dado que no existen todavía ensayos clínicos dedicados a estudiar la mejor opción terapéutica de manera experimental. [107] No obstante, se ha reunido suficiente evidencia clínica en pacientes con melanoma tratados con Ipilimumab para llegar a un consenso terapéutico a la hora de lidiar con los irAEs más frecuentes (rash, colitis, hepatitis, neumonitis, endocrinopatías). [107,108]

Los síntomas que definen cada uno de los distintos grados de gravedad en cada tejido afectado aparecen en las distintas tablas que siguen, junto a un resumen de su manejo terapéutico básico.

El pilar fundamental de este tratamiento consiste en la inmunosupresión mediante corticoides u otros inmunosupresores (anticuerpos anti-TNF, como el Infliximab), que consiguen controlar la mayoría de los irAEs sin una aparente afectación de la eficacia antitumoral del tratamiento con ICIs. [45,108-110] Además, en aquellos pacientes que han recibido una dosis alta de corticoides (entendida como una dosis equivalente a 20mg de prednisona durante 4 semanas o más) es necesario considerar la profilaxis para la neumonía por *P. jirovecii* mediante cotrimoxazol. [107]

8.1 Tratamiento irAEs dermatológicos: Son los irAEs más frecuentes, tanto en la terapia anti-CTLA-4 como anti-PD-1/L1. Su abordaje inicial consiste en tratamiento sintomático, pudiendo requerir sucesivas líneas de tratamiento en aquellos casos graves, menos frecuentes. [107,108]

Rash cutáneo y prurito: Los corticoides tópicos de potencia media a alta suelen ser eficaces para tratar el rash cutáneo. [111] El prurito suele responder sintomáticamente a los antihistamínicos orales, corticoides tópicos, y otras medidas generales (baños de avena, compresas frías) sin ser necesario retirar el tratamiento con ICIs. [108,112] En ocasiones, el tratamiento del prurito requiere el uso de ciertos antidepresivos tricíclicos, como la Doxepina, en

formato tópico u oral. [113] El Aprepitant oral (antagonista de la sustancia P, antiemético) también ha demostrado efectividad en el tratamiento del prurito refractario. [111] Ante estos irAEs poco severos (grado 1 y 2), el tratamiento con ICIs puede continuarse mientras se maneja el efecto adverso. [111] En el rash de grado 2, está recomendado suspender temporalmente el tratamiento con ICIs y la posibilidad de tratamiento oral con prednisona a 0,5mg/kg/día si los síntomas no mejoran a lo largo de una semana. [108,112]

Los irAEs dermatológicos más severos (grado 3 o mayor), suelen requerir corticoides sistémicos, a una dosis estándar de 1mg de prednisona por kilo de peso al día, siendo necesario posponer las dosis del tratamiento inmunoterápico hasta que el efecto adverso se controle (pasando a grado 1 o menor). [107] En caso de no responder al tratamiento esteroideo, es adecuado utilizar otros inmunosupresores como Infliximab, micofenolato mofetilo o ciclofosfamida. [111,113]

Finalmente, si el irAE no revierte tras 12 meses de tratamiento, sea cual sea su severidad, es necesario retirar definitivamente el fármaco causante, por riesgo a desarrollar síntomas más graves. [107,111,113]

Síndrome de Stevens-Johnson / Necrólisis epidérmica tóxica: En estos infrecuentes irAEs, es necesario realizar un abordaje multidisciplinar incluyendo dermatólogos e intensivistas. [107] Es necesario hospitalizar al paciente y controlar la estabilidad hemodinámica con fluidoterapia y soporte electrolítico. [107] Muchos casos requerirán dosis más elevadas de corticoides sistémicos, pudiendo pautarse prednisona oral a 1-2 mg/kg/día, o bolos de metilprednisolona endovenosa de 1-4mg/kg/día. [106] Asimismo, es necesario retirar indefinidamente el tratamiento con el fármaco que ha causado el evento. [106,107]

	Síntomas	Manejo
Grado 1	Rash maculopapular <10% superficie corporal, con o sin otros síntomas (prurito)	Tratamiento sintomático: Antihistamínicos y corticoides tópicos
Grado 2	Rash maculopapular 10-30% superficie corporal; limitación funcional	Retrasar dosis ICI Esteroides tópicos Prednisona oral 0,5mg/kg/día si persistencia >7 días
Grado 3-4	Rash >30% superficie corporal; limitación de las ABVD; sobreinfección	Retrasar/Finalizar tratamiento ICI Metilprednisolona iv 1-2mg/kg/día o equivalente ¿Biopsia cutánea? Si no resolución: Inmunosupresores adyuvantes (MFM, infliximab)

Tabla 5. Gravedad y manejo de los irAEs dermatológicos, adaptado de Stucci et al. [116]

Afectación de mucosas: El tratamiento de la mucositis, gingivitis y la sequedad (síndrome seco) se suelen manejar correctamente con tratamiento sintomático, utilizando enjuagues de esteroides tópicos, lidocaína, e higiene oral adecuada. [114]

Vitiligo: Actualmente no existe tratamiento adecuado para este irAE, aunque no se considera necesario tratarlo ni suspender el tratamiento con ICIs. [115]

8.2 Tratamiento de los irAEs gastrointestinales: La aparición de diarrea es un hecho frecuente en los pacientes en tratamiento con ICIs. Esta diarrea, cuando se debe a un irAE, se presupone debida a la colitis subyacente. En estos casos, el primer y obligado paso consiste en descartar otras causas factibles de diarrea (infecciones víricas, *C. difficile* y otras bacterias). [107,108]

En casos leves (grado 1, con un aumento de deposiciones diarias <4 sobre el basal), el tratamiento con antidiarreicos como loperamida, difenoxilato, o atropina, hasta 4 veces al día puede emplearse para tratar el brote diarreico, aunque se recomienda precaución a la hora de pautar estos tratamientos, pues podrían encubrir una toxicidad de grado más severo. [108] En caso de no resolverse y persistir un cuadro de un ligero aumento de deposiciones, puede pautarse budesonida oral (9 mg/día). No es necesario interrumpir el tratamiento inmunoterápico. [112,117]

En síntomas de grado 2 (4-6 deposiciones más que las basales), está recomendado descartar una infección por *C. difficile* o parásitos, indicándose cultivo de heces. Se recomienda detener el tratamiento con ICIs y la administración de prednisona a 0,5-1mg/kg/día si los síntomas persisten más de 1 semana. [108]

En casos moderados a graves (grado 3-4), mantenidos (>3 días), o en aquellos casos con evidencia de colitis en pruebas de imagen, se recomienda el tratamiento con corticoides sistémicos, bien con prednisona oral a razón de 1-2 mg/kg/día, o bien con bolos endovenosos de metilprednisolona a 2-4mg/kg/día en dos administraciones. [117]

Aquellos eventos muy graves o refractarios a corticoides son subsidiarios de tratamiento con Infliximab, a 5mg/kg endovenosos cada 2 semanas. [118-120] En pacientes graves, es necesario el ingreso y la fluidoterapia con soporte electrolítico. La realización de colonoscopia es controvertida, y se prefiere reservar para aquellos casos cuyo diagnóstico no sea del todo claro, ya que el manejo será similar independientemente de los hallazgos. [117] Otros autores defienden la realización de esta prueba antes de someter al paciente a altas dosis de corticoides. [108]

Al igual que en los casos de irAEs dermatológicos, es recomendable suspender el tratamiento con ICIs hasta controlar el episodio (es decir, que pase a ser de grado 1 o menor). [107,117] Además,

puede plantearse el cambio del ICI causante por otro, ya que ha sido demostrado que no se produce recurrencia de la colitis en caso de iniciar tratamiento con un ICI diferente. [121]

La mortalidad por una colitis es excepcional y casi siempre se debe al retraso en el diagnóstico o el incumplimiento terapéutico. [67] Afortunadamente, no se han reportado exitus por estos irAEs en los últimos años gracias a la concienciación de la necesidad de detectarlos y tratarlos precozmente. [23,45]

El tratamiento profiláctico con budesonida ha sido probado en varios estudios, demostrándose ineficaz. [122]

Gravedad	Síntomas	Manejo
Grado 1	Aumento de <4 deposiciones sobre ritmo basal	Soporte: hidratación oral y anticinéticos (loperamida) Budesonida 9mg/día si persisten síntomas
Grado 2	Aumento de 4-6, con dolor abdominal y productos patológicos en heces	Retrasar tratamiento con ICIs y tratar como grado 1 Prednisona 0,5-1mg/kg/día en caso de persistir >7 días Tratar como grado 3-4 si no mejoría
Grado 3	Aumento de ≥7, incontinencia; deposiciones diarias, dolor abdominal intenso, peritonismo	Interrupción definitiva de ICI Metilprednisolona ev 1-2mg/kg/día, considerar colonoscopia
Grado 4	Amenaza vital, perforación	Si no resol: Infliximab 5mg/kg/2 semanas Si no resol: inmunosupresores adyuvantes (MFM, Tacrolimus)

Tabla 6. Gravedad y manejo de los irAEs gastrointestinales, adaptado de Stucci et al. [116]

8.3 Tratamiento de la hepatitis: En la hepatitis causada por ICIs, la mayoría de los pacientes solo presentan una elevación de enzimas hepáticas de manera asintomática. [75] Este hallazgo suele aparecer durante la monitorización obligada de la función hepática antes de cada dosis del inmunofármaco y, al detectarse, se deben descartar otras causas plausibles como infecciones virales y reacciones a otros fármacos que el paciente pueda estar tomando, así como causas malignas. Asimismo, deberá aumentarse la frecuencia de monitorización hepática durante el episodio a cada 3 días. [75,107,108] El edema periportal y la hepatomegalia pueden aparecer en pruebas de imagen, pero no son específicas. [75]

Similar al resto de irAEs, se podrán pautar corticoides en el momento de la sospecha, una vez descartadas otras causas. La posología comúnmente aceptada para el daño hepático de grado 2 es de 0,5-1mg/kg/día de prednisona, retrasando el tratamiento inmunomodulador hasta la resolución del cuadro. [108,112,116]

Para aquellos eventos de grado 3 o mayor, será necesario aumentar la dosis de corticoides sistémicos, necesiéndose metilprednisolona iv a 1-2mg/kg/día. [108,112,116]

Existen contados casos refractarios al tratamiento con corticoides que requerirán utilizar micofenolato, a dosis de 500-1000 mg cada 12 horas, siendo también viable el tratamiento con Tacrolimus. La peculiaridad que guarda este irAEs es que está contraindicado utilizar Infliximab por la potencial hepatotoxicidad inherente al propio fármaco. [75,107]

Gravedad	Síntomas	Manejo
Grado 1	AST o ALT >1-3 veces límite superior y/o Bilirrubina 1-1,5 veces límite superior	Descartar otras causas (tumor, alcohol, virus, fármacos o drogas)
Grado 2	AST o ALT >3-5 veces límite superior y/o Bilirrubina 1,5-3 veces límite superior	Retrasar dosis ICI Metilprednisolona iv 0,5-1mg/kg /día o equivalente oral si síntomas persisten >5 días
Grado 3-4	AST o ALT >5 veces límite superior y/o Bilirrubina >3 veces límite superior	Interrumpir ICI. Metilprednisolona iv 1-2m/kg/día Considerar inmunosupresión coadyuvante (NO infliximab)

Tabla 7. Gravedad y manejo de la hepatitis por ICIs, adaptado de Stucci et al. [116]

En los casos extremos, con alta refractariedad al tratamiento y gran afectación clínica, se ha reportado cierto éxito al ser tratados con globulina antitímocítica a 1,5mg/kg en dos días consecutivos, junto a las dosis de esteroides y micofenolato apropiadas. [123]

La interrupción del tratamiento con ICIs debe mantenerse en caso de una hepatitis persistente de grado 3 o mayor. En aquellas de grado 1-2, se ha de retrasar la siguiente dosis de ICI hasta la resolución a grado 1 o menor, aumentándose además la frecuencia de monitorización de la función hepática. [107]

8.4 Manejo de la afectación renal: En la afectación renal de grado 1 únicamente es necesario la monitorización semanal de creatinina sérica, sin interrumpir el tratamiento con ICIs. En grados 2-3, es necesario el tratamiento con metilprednisolona a 0,5mg/kg/día y, en caso de no respuesta a

dicho tratamiento, la interrupción temporal del tratamiento inmunoterápico. Finalmente, en una afectación renal de grado 4, es necesaria la interrupción definitiva del tratamiento, junto a toma de biopsia renal y metilprednisolona endovenosa a razón de 1-2mg/kg/día, recomendable valoración por parte de nefrología. [108,115,124,125]

Gravedad	Síntomas	Manejo
Grado 1	Creatinina 1,5 veces límite superior	Monitorización semanal de creatinina
Grado 2-3	Creatinina 1,5-6 veces límite superior	Retrasar tratamiento ICI Metilprednisolona 0,5-1mg/kg /día
Grado 4	Creatinina >6 veces límite superior	Interrumpir definitivamente ICI Metilprednisolona 1-2mg/kg/día Biopsia renal

Tabla 8. Gravedad y manejo de los irAEs renales, adaptado de Stucci et al. [116]

8.5 Manejo de las irAEs endocrinológicas: Estos eventos tiene características particulares, no solo por lo inespecífico de sus síntomas, sino por poder llevar a la destrucción del tejido glandular y, por tanto, requerir tratamiento hormonal sustitutivo de manera indefinida. [71-73,107]

La **hipofisitis** se detecta por sintomatología y hallazgos radiológicos, o bien mientras el paciente aún está asintomático, por disminución de las hormonas hipofisarias en sangre. [72,107] En su manejo agudo, el tratamiento con corticoides (prednisona diaria a 1-2mg/kg) es eficaz para controlar la inflamación de la glándula y, en algunos casos, parece prevenir el déficit hormonal posterior. [72] La terapia hormonal sustitutiva se requiere en todos aquellos casos en los que el eje hormonal no logre reestablecerse, siendo más frecuente una recuperación del eje gonadal y tiroideo que el suprarrenal. [126,127] De esta manera, está indicado iniciar tratamiento hormonal sustitutivo con glucocorticoides y hormonas tiroideas de manera precoz tras el diagnóstico de la hipofisitis. [72] En pacientes adultos, no es necesario el tratamiento sustitutivo con GH. [72] Dado que la afectación gonadal es posible, los pacientes en edad fértil deberían ser informados de la posibilidad de los efectos deletéreos del tratamiento con ICIs sobre su fertilidad. [107] La continuación del tratamiento con ICIs, con o sin pausa del mismo durante el irAE, es tolerado en aquellos casos de hipofisitis poco severas [126,128,129], sin embargo, aquellas hipofisitis graves requieren discontinuar el tratamiento con ICIs de manera definitiva. [130]

En la **afectación tiroidea**, los pacientes suelen ser diagnosticados antes de presentar síntomas, por una alteración durante el seguimiento obligado de la función tiroidea previo a la administración del fármaco. En aquellos casos que se presentan con hipertiroidismo, pueden

tratarse sintomáticamente con β -bloqueantes y esteroides (en caso de haber inflamación tiroidea) además, tras la resolución de este cuadro, puede aparecer un hipotiroidismo como secuela. [71,131] En los casos de hipotiroidismo (mucho más frecuentes), la terapia sustitutiva con levotiroxina es la medida terapéutica fundamental. [71,107]

La **insuficiencia suprarrenal aguda** es el irAE endocrinológico más grave y requiere la hospitalización del paciente para controlar las alteraciones hidroelectrolíticas, la hipotensión y el posible shock. [107] Además, se necesita tratamiento con hidrocortisona a dosis de 100mg endovenosos de carga, posteriormente 100-200mg/24 horas en perfusión continua. [132] La hormonoterapia sustitutiva con hidrocortisona, en aquellos pacientes que padezcan insuficiencia suprarrenal secundaria a consecuencia de una hipofisitis, deberá ser seguida por Endocrinología, y ajustada en aquellas situaciones de estrés biológico (infecciones, intervenciones quirúrgicas, etc.). [72,107]

Gravedad	Síntomas	Manejo
Grado 1	Asintomático	Suplementación hormonal
Grado 2	Sintomático	Retrasar ICI Metilprednisolona ev 1-2mg/kg/día o equivalente oral
Grado 3	Requiere intervención urgente, interfiere con actividades diarias	Retrasar o finalizar tratamiento con ICIs Metilprednisolona 2mg/kg/día o equivalente
Grado 4	Potencialmente mortal (insuficiencia SR aguda)	Si sospecha de crisis suprarrenal: dosis de carga de mineralocorticoides

Tabla 9. Gravedad y manejo de los irAEs endocrinológicos, adaptado de Stucci et al. [116]

8.6 Tratamiento de la afectación pulmonar: Tanto la afectación que asemeja neumonitis, como aquella similar a la sarcoidosis, tienen manejos similares. Ante cualquier síntoma respiratorio en pacientes con ICIs (disnea, tos, hipoxia) es necesario investigar la posibilidad de desarrollo de un irAE pulmonar mediante TAC, dada su gravedad y la amenaza para la vida que suponen. [39,80]

En casos leves-moderados, los corticoides orales a dosis de 1-2mg/kg/día o la metilprednisolona endovenosa a 0,5-1mg/kg/día suele bastar para controlar el episodio y retrasar su progresión. En casos moderados a graves, se realizará un estudio broncoscópico de cualquier posible etiología infecciosa antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor. En los casos graves se deben usar dosis elevadas de corticoides (2-4mg/kg /día de metilprednisolona endovenosa) con inmunosupresores adicionales, como micofenolato, ciclofosfamida o infliximab. El tratamiento con ICIs deberá ser retirado de manera definitiva en todos los irAEs moderados o graves. [80]

Gravedad	Síntomas	Manejo
Grado 1	Cambios Rx, asintomático	Observación
Grado 2	Síntomas leves-moderados	Retrasar dosis ICI Metilprednisolona ev 1mg/kg/día o equivalente oral Considerar broncoscopia y biopsia pulmonar
Grado 3-4	Síntomas graves, hipoxia, amenaza vital	Interrumpir ICI indefinidamente Metilprednisolona ev 2-4mg/kg/día Si no mejoría 48h: Considerar inmunosupresores adyuvantes (MFM, CFA, infliximab)

Tabla 10. Gravedad y manejo de los irAEs pulmonares, adaptado de Stucci et al. [116]

8.7 Manejo de la pancreatitis por ICIs: Antes de iniciar cualquier tratamiento, es importante determinar que estamos ante una pancreatitis que cumple los criterios necesarios, pues la elevación de la amilasa y/o la lipasa en sangre no son hallazgos específicos de pancreatitis, y el tratamiento de éstos en un paciente asintomático no presenta relevancia clínica. [107,133]

Una vez establecido el diagnóstico de pancreatitis y descartadas otras causas, el manejo de este irAE se consigue con prednisona oral a dosis de 1mg/kg/día, posteriormente retirada varias semanas después de la resolución del episodio. [107]

En ocasiones, tras la pancreatitis por ICIs, se han reportado casos puntuales de desarrollo de diabetes mellitus tipo 1, para cuyo manejo es necesario el tratamiento con insulina y se contraindica el tratamiento con esteroides, por poder empeorar la alteración metabólica. [4,8]

8.8 Manejo de la toxicidad hematológica: El tratamiento de estos eventos requiere la discontinuación del tratamiento (temporal para casos leves, definitiva para moderados-graves) y la instauración de corticoterapia con prednisona a 1mg/kg/día. Puede ser requerida la transfusión de derivados hemáticos en los casos necesarios. [107,108]

En los casos infrecuentes de refractariedad al tratamiento, se ha reportado respuesta al tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas con o sin inmunosupresores adicionales como la ciclosporina. [103,134]

8.9 Tratamiento de los irAEs neurológicos: Es importante la detección precoz de estos irAEs, por su potencial gravedad y capacidad de dejar secuelas. [108,129]

El tratamiento de estos eventos es agresivo, con metilprednisolona endovenosa a 2mg/kg/día y/o plasmaféresis, para tratar de detener y revertir la afectación neurológica. [83]

En caso de no respuesta a dicho tratamiento, es preciso administrar inmunoglobulinas intravenosas. Además, se requiere tratamiento sintomático con piridostigmina en aquellos cuadros miastenia gravis-like. [87] Como en el resto de irAEs, aquellos pacientes que experimenten un evento neurológico de grado 3-4, deberán interrumpir el tratamiento con ICIs de manera definitiva. [135,136]

8.10 Manejo de los irAEs oftalmológicos: Estos eventos infrecuentes suelen responder al tratamiento con corticoides tópicos, aquellos que no lo hacen requerirán evaluación oftalmológica y tratamiento con corticoides sistémicos. [108,137,138]

9. Otras consideraciones: Tratamiento con ICIs en pacientes con evidencia previa de autoinmunidad.

Desde su aparición, para buscar la mayor validez interna posible, los ensayos clínicos con ICIs excluyeron sistemáticamente a aquellos pacientes que tuviesen una enfermedad autoinmune previa. Esto ha producido una evidente reticencia a la hora de prescribir esta terapia en este tipo de pacientes, pese a no estar formalmente contraindicada su administración. [141]

En los últimos años, diversas publicaciones han intentado determinar la seguridad y eficacia del tratamiento con ICIs en pacientes con enfermedades autoinmunes previas. [141-145] Todos estos estudios están obviamente limitados por su carácter retrospectivo y el bajo número de pacientes estudiados, además de por las limitaciones propias a la hora de estudiar irAEs, que ya hemos comentado (falta de consenso en su definición, falta de notificación, etc.). Además, otros factores como la alta mortalidad precoz y la limitada cantidad de dosis de ICIs que recibieron los pacientes, ambos debidos al retraso entre el diagnóstico e el inicio de la terapia por la reticencia antes comentada, también pudieron interferir en los resultados de estos estudios (ilustración 8). [141] Un último factor de confusión también pudo ser la heterogeneidad de enfermedades autoinmunes que presentaban los distintos pacientes en algunos de los estudios. [139,142-144] Algunos de estos estudios también incluyeron pacientes que habían desarrollado una enfermedad autoinmune debida al tratamiento con Ipilimumab. [141,142]

A pesar de estas limitaciones, todos los estudios realizados apuntan a que no existe una mayor toxicidad en los pacientes con enfermedades autoinmunes previas respecto a la población general. En concreto, como ya hemos visto, en la población general se estima una incidencia de irAEs de

58-96% para cualquier gravedad, mientras que en pacientes con enfermedades autoinmunes previas la incidencia oscila entre 38% y 67% incluyendo las reagudizaciones de la enfermedad autoinmune de base, que en todos los casos fue la mitad o menos de los eventos observados. [141-145]

Además, tampoco se demostró una mayor incidencia de irAEs moderados a graves (grado 3 o mayor) en estos pacientes (21-54%) respecto a la población general (7-59%). [141-143] Sin embargo, en un estudio que incluyó únicamente pacientes afectados de artritis reumatoide, se encontró una incidencia ligeramente superior (62%) de irAEs grado 3-4. [145]

En cuanto a qué enfermedades autoinmunes son más susceptibles de presentar una reagudización durante el tratamiento con ICIs, dos estudios encontraron una mayor incidencia de reagudización en enfermedades reumáticas y psoriasis respecto a aquellas con afectación endocrina, digestiva o neurológica. [143,144]

Todos los eventos pudieron controlarse mediante tratamiento con corticoides y la interrupción temporal o definitiva del ICI, sin aparente influencia en la respuesta al tratamiento. [141,143,144] En un estudio se produjo el exitus de un paciente, por probable colitis inducida por el tratamiento y favorecido por un retraso en la identificación y tratamiento de la misma. [142]

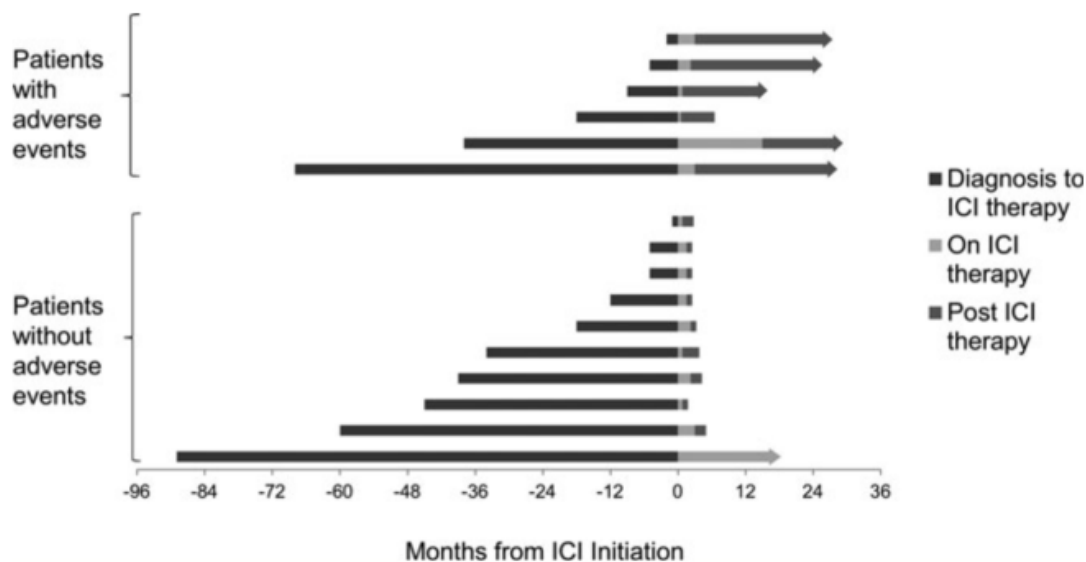


Ilustración 9. Diferencias en la supervivencia y, por tanto, duración del tratamiento con ICIs en función del desarrollo de irAEs, dentro del estudio de Richter et al. [115]

Siguiendo la línea de los estudios en población general, la mayoría de los estudios en pacientes con enfermedad autoinmune previa encontraron cierta correlación entre la aparición de irAEs y una

mejor respuesta al tratamiento (ilustración 8). [141-143] Solo en un estudio no se hallaron diferencias significativas al respecto. [143]

En definitiva, todos estos estudios están de acuerdo en la utilidad y justificación del tratamiento con ICIs en pacientes con autoinmunidad previa, si bien es necesario prestar especial atención a la posible aparición de irAEs y estando a la espera de futuros estudios que aporten más peso científico a dicha evidencia. [141-145]

10. Conclusiones finales.

La introducción de la inmunoterapia con ICIs en el tratamiento de tumores malignos avanzados ha supuesto una revolución en la lucha contra el cáncer, especialmente en aquellos tumores con las características adecuadas para su mayor efectividad (melanoma avanzado, tumores con inestabilidad de microsatélites, alta expresividad de CTLA-4 y/o PD-1/PD-L1, etc.). El rápido desarrollo de nuevos fármacos de este tipo, el aumento de sus indicaciones terapéuticas, y los distintos estudios clínicos realizados, así lo atestiguan.

No obstante, al mismo tiempo que aumenta el número de pacientes sometidos a inmunoterapia con ICIs, incrementa también el número de pacientes que desarrollan irAEs. Esto es un nuevo reto diagnóstico y terapéutico para una gran variedad de profesionales clínicos, desde oncólogos hasta reumatólogos, pasando por nefrólogos, endocrinólogos y demás especialistas (incluyendo médicos de atención primaria), dado el enorme espectro clínico que presentan estos efectos adversos y su relativa frecuencia.

Un reto diagnóstico porque, dadas las características intrínsecas a este tipo de secundarismos, es necesario que los médicos que atiendan a un paciente tratado con ICIs conozcan y tengan en mente la existencia de los irAEs a la hora de interpretar manifestaciones clínicas que, en muchas ocasiones, suelen ser inespecíficas. Además, no es infrecuente que las primeras manifestaciones de un irAE sean alteraciones analíticas sin clínica acompañante.

Y un reto terapéutico porque, además de conocer los tratamientos inmunosupresores adecuados, en muchos casos el tratamiento no sólo consistirá en el control del proceso agudo, si no que se deberán tomar medidas a largo plazo, en ocasiones de manera permanente. Es el caso de la afectación endocrinológica por irAEs, que en muchos casos requerirá de terapia hormonal sustitutiva de por vida, así como de controles analíticos estrictos; o la afectación renal, que en los casos graves necesitará seguimiento por parte de un nefrólogo. Otros irAEs serán de vital

importancia por su potencial peligro para la vida del paciente (irAEs de grado 4, especialmente el fracaso suprarrenal).

Como perspectivas de futuro más inmediatas existen varios frentes abiertos. Por un lado, la identificación de factores y biomarcadores pronósticos para el riesgo de desarrollar un irAE. Por otro, la determinación de la seguridad y efectividad del tratamiento con ICIs en pacientes con autoinmunidad previa.

La primera de las cuestiones presenta como principal dificultad la patogenia dual de los irAEs. De esta manera, serán necesarios estudios que sepan clasificar cada irAE en función de si son consecuencia de un desequilibrio en la regulación de poblaciones linfocitarias autorreactivas previamente presentes en el paciente, o si son producidas por un fenómeno de reactividad cruzada entre neoantígenos tumorales y los antígenos presentes en los tejidos normales. Así, podrán estudiarse por separado, evitando que unos actúen como factor de confusión sobre otros, y pudiendo establecer qué parámetros biológicos se correlacionan con la posterior aparición de cada uno de los síntomas.

En cuanto al empleo de ICIs en el tratamiento de pacientes con una enfermedad autoinmune previa, la exclusión de este tipo de pacientes en los ensayos clínicos se ha traducido en una reserva por parte de los clínicos a la hora de pautar estos tratamientos, pese a no estar formalmente contraindicados. A pesar de las diversas limitaciones de los diferentes estudios retrospectivos realizados al respecto, todos ellos parecen apuntar en la misma dirección: que los parámetros relativos a la toxicidad y efectividad de dichos tratamientos no son diferentes en pacientes con enfermedades autoinmunes previas respecto a la población general. Serán necesarios nuevos estudios que puedan añadir peso científico a dichas observaciones, según vaya aumentando el número de este tipo de pacientes tratados con ICIs.

En definitiva, la revolución que ha supuesto el tratamiento con ICIs ha traído de la mano una nueva entidad clínico-patológica de gran importancia dadas sus características clínicas, epidemiológicas y terapéuticas, y ofrece un vasto campo de investigación para el futuro. Es por esto que es importante que los médicos se familiaricen y tomen conciencia de la existencia de esta entidad, para una correcta identificación y manejo de la misma, con el fin de beneficiar al sujeto último de su profesión: el paciente.

Bibliografía

- [1] Jamila K. Adama, Bharti Odhavb, Kanti D. Bhooolac. «Immune responses in cancer,» *Pharmacology & Therapeutics* 99, vol. 99, pp. 113-32, 2003.
- [2] Sergio Trombetta, Ira Mellman. «Cell Biology Of Antigen Processing In Vitro and In Vivo,» *Annu. Rev. Immunol*, vol. 23, pp. 975-1028, 2005.
- [3] A. R. Sanchez-Paulete, S. Garasa, J. L. Pérez-Gracia, et al. «Antigen cross-presentation and T-cell cross-priming in cancer immunology and immunotherapy,» *Annals of Oncology*, vol. 28, n° Suppl 12, pp. xi44-xi55, 2017.
- [4] Maria E. Suarez-Almazor, Sang T. Kim, Noha Abdel-Wahab, et al. «Immune-Related Adverse Events With Use of Checkpoint Inhibitors for Immunotherapy of Cancer,» vol. 69, pp. 687-699, 2017.
- [5] Elizabeth I. Buchbinder, Anupam Desai. «CTLA-4 and PD-1 Pathways Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition,» *Am J Clin Oncol*, vol. 39, n° 1, pp. 98-106, Feb 2016.
- [6] Franco Silvestris, Annalisa Todisco, Silvana Acquafredda, et al. «Immune-related adverse events during anticancer immunotherapy: Pathogenesis and management (Review),» vol. 14, pp. 5671-80, 2017.
- [7] A. Ribas, JD Wolchok. «Cancer immunotherapy using checkpoint blockade,» vol. 359, pp. 1350-55, 2018.
- [8] J.M. Michot, C. Bigenwald, S. Champiat, et al. «Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review,» *European Journal of Cancer*, vol. 54, pp. 139-148, 2016.
- [9] Old LJ, Smyth MJ, Schreiber RD. «Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion.,» *Science*, vol. 25, n° 331, pp. 1565-70, Mar 2011.
- [10] Koebel CM, Vermi W, Swann JB, et al. «Adaptive immunity maintains occult cancer in an equilibrium state.,» *Nature*, vol. 6, n° 450, pp. 903-7, Dec 2007.
- [11] Ryan EP, Pawelec G, Talib WH, et al. «Immune evasion in cancer: Mechanistic basis and therapeutic strategies.,» *Semin Cancer Biol.*, vol. 35, n° Suppl:S185-98, Dec 2015.
- [12] Max D. Wellenstein, Karin E. de Visser. «Cancer-Cell-Intrinsic Mechanisms Shaping the Tumor Immune Landscape.,» vol. 48, pp. 399-416, 2018.
- [13] Koyama S, Carretero J, Altabef A, et al. «Activation of the PD-1 pathway contributes to immune escape in EGFR-driven lung tumors.,» *Cancer Discov.*, vol. 3, n° 12, pp. 1355-63, Dec 2013.
- [14] Kim HR, Lee CY, Cho BC, et al. «Clinicopathological and prognostic significance of programmed cell death ligand-1 expression in lung adenocarcinoma and its relationship with p53 status.,» *Lung Cancer*, vol. 97, pp. 73-80, Jul 2016.
- [15] Veneziani I, Melaiu O, Pezzolo A, et al. «MYCN is an immunosuppressive oncogene dampening the expression of ligands for NK-cell-activating receptors in human high-risk neuroblastoma.,» *Oncoimmunology*, vol. 6, n° 6, p. e1316439 (10 pages), Apr 2017.
- [16] Zaretsky JM, Escuin-Ordinas H, Garcia-Diaz A, et al. «Primary Resistance to PD-1 Blockade Mediated by JAK1/2 Mutations.,» *Cancer Discov.*, vol. 7, n° 2, pp. 188-201, Feb 2017.
- [17] Rooney MS, Shukla SA, Wu CJ, et al. «Molecular and genetic properties of tumors associated with local immune cytolytic activity.,» *Cell*, vol. 15, n° 160, pp. 48-61, Jan 2015.
- [18] Jun Eul Hwang, Bhumsuk Keam, Sang Bae Kim, et al. «Genomic landscape associated with

potential response to anti-CTLA-4 treatment in cancers,» *Nat Commun.*, vol. 8, n° 1050, pp. 1-13, Oct 2017.

- [19] Hoare M, Ito Y, Kang TW, et al. «NOTCH1 mediates a switch between two distinct secretomes during senescence.,» vol. 18, pp. 979-92, 2016.
- [20] Kastenhuber ER, Lowe SW. «Putting p53 in Context,» vol. 170, pp. 1062-78, 2017.
- [21] O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, et al. «Improved survival with Ipilimumab in patients with metastatic melanoma.,» vol. 19;363, pp. 711-23, 2010.
- [22] Luc Thomas, Igor Bondarenko, Steven O'Day, et al. «Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma,» vol. 364, pp. 2517-26, 2011.
- [23] Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. «Combined Nivolumab and Ipilimumab or mono- therapy in untreated melanoma,» vol. 373, pp. 23-34, 2015.
- [24] Robert C, Schachter J, Long GV, et al. «Pembrolizumab versus Ipilimumab in advanced melanoma.,» vol. 372, pp. 2521-32, 2015.
- [25] Sharma P, Hu-Lieskovan S, Wargo JA, et al. «Primary, Adaptive, and Acquired Resistance to Cancer Immunotherapy.,» vol. 168, n° 4, pp. 707-23, 2017.
- [26] Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. «Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy.,» vol. 10;33, n° 17, pp. 1974-82, 2015.
- [27] Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, et al. «Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer.,» *N Engl J Med.*, vol. 28, n° 366, pp. 2443-54, Junio 2012.
- [28] Yuan J, Page DB, Schroeder SE, et al. «Single-institution experience with Ipilimumab in advanced melanoma patients in the compassionate use setting: lymphocyte count after 2 doses correlates with survival.,» *Cancer*, vol. 1;116, n° 7, pp. 1767-75, Abril 2010.
- [29] Gajewski TF, Louahed J, Brichard VG. «Gene signature in melanoma associated with clinical activity: a potential clue to unlock cancer immunotherapy.,» *Cancer J.*, vol. 16, n° 4, pp. 399-403, Julio 2010.
- [30] Cha E, Klinger M, Hou Y, et al. «Improved survival with T cell clonotype stability after anti-CTLA-4 treatment in cancer patients.,» *Sci Transl Med.*, vol. 28;6, n° 238, Mayo 2014.
- [31] Makarov V, Merghoub T, Yuan J, et al. «Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma.,» *N Engl J Med.*, vol. 4;371, n° 23, pp. 2189-99, Diciembre 2014.
- [32] Benjamin L. Maughan, Erin Bailey, David M. Gill, et al. «Incidence of immune-Related Adverse events with Program Death Receptor-1- and Program Death Receptor-1 Ligand-Directed Therapies in Genitourinary Cancers,» *Front. Oncol.*, vol. 7, n° 56, pp. 1-9, 2017.
- [33] Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. «Atezolizumab in patients with locally advanced and meta- static urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial.,» *Lancet*, vol. 387, n° 10031, pp. 1909-20, 2016.
- [34] Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, et al. «Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase II trial.,» *J Clin Oncol*, vol. 33, n° 13, pp. 1430-7, 2015.
- [35] Sharma P, Callahan MK, Bono P, et al. «Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial.,» *Lancet Oncol*, vol. 17, n° 11, pp. 1590-8, 2016.
- [36] Jennifer Yoest. «Clinical features, predictive correlates, and pathophysiology of immune-related adverse events in immune checkpoint inhibitor treatments in cancer: a short review,» *ImmunoTargets and Therapy*, vol. 2017, n° 6, pp. 73-82, 2017.
- [37] Day D, Hansen AR. «Immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors,» *BioDrugs*, vol. 30, n° 6, pp. 571-84, 2016.

- [38] Wolchok JD, Neyns B, Linette G, et al. «Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study.,» *Lancet Oncol*, vol. 11, n° 2, pp. 155-64, 2010.
- [39] Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. «Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer.,» *N Engl J Med*, vol. 366, n° 26, pp. 2443-54, 2012.
- [40] Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, et al. «Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates.,» *J Clin Oncol*, vol. 28, n° 19, pp. 3167-75, 2010.
- [41] Patnaik A, Kang SP, Rasco D, et al. «Phase I study of Pembrolizumab (MK-3475; anti-PD-1 monoclonal antibody) in patients with advanced solid tumors.,» *Clin Cancer Res*, vol. 21, n° 19, pp. 4286-93, 2015.
- [42] Haanen JBAG, van Thienen H, Blank CU «Toxicity patterns with immunomodulating antibodies and their combinations.,» *Semin Oncol*, vol. 42, n° 3, pp. 423-8, 2015.
- [43] Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK et al. «Nivolumab plus Ipilimumab in advanced melanoma.,» *N Eng J Med*, vol. 369, n° 2, pp. 122-33, 2013.
- [44] Antonia S, Goldberg SB, Balmanoukian A, et al. «Safety and antitumour activity of Durvalumab plus tremelimumab in non-small cell lung cancer: a multicentre, phase 1b study.,» *Lancet Oncol*, vol. 17, n° 3, pp. 299-308, 2016.
- [45] Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. «Nivolumab and ipilimumab versus Ipilimumab in untreated melanoma.,» *N Eng J Med*, vol. 372, n° 21, pp. 2006-17, 2015.
- [46] Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. «Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial.,» *Lancet*, vol. 387, n° 10031, pp. 1909-20, 2016.
- [47] Massard C, Gordon MS, Sharma S, et al. «Safety and efficacy of durvalumab (MEDI4736), an anti-programmed cell death ligand-1 immune checkpoint inhibitor, in patients with advanced urothelial bladder cancer.,» *J Clin Oncol*, vol. 34, n° 26, pp. 3119-25, 2016.
- [48] Kaufman HL, Russell J, Hamid O, et al. «Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial.,» *Lancet Oncol*, vol. 17, n° 10, pp. 1374-85, 2016.
- [49] Gulley JL, Rajan A, Spigel DR, et al. «Avelumab for patients with previously treated metastatic or recurrent non-small-cell lung cancer (JAVELIN solid tumor): dose-expansion cohort of a multicentre, open-label, phase 1b trial.,» *Lancet Oncol*, vol. 18, n° 5, pp. 599-610, 2017.
- [50] Apolo AB, Infante JR, Balmanoukian A, et al. «Avelumab, an anti-programmed death-ligand 1 antibody, in patients with refractory metastatic urothelial carcinoma: results from a multicenter, phase Ib study.,» *J Clin Oncol*, vol. 35, n° 19, pp. 2117-24, 2017.
- [51] McDermott DF, Sosman JA, Sznol M, et al. «Atezolizumab, an anti-programmed death-ligand 1 antibody, in metastatic renal cell carcinoma: long-term safety, clinical activity, and immune correlates from a phase Ia study.,» *J Clin Oncol*, vol. 34, n° 8, pp. 833-42, 2016.
- [52] Herbst RS, Soria J-C, Kowanetz M, et al. «Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients.,» *Nature*, vol. 515, n° 7528, pp. 563-67, 2014.
- [53] Piel S, Livingstone E, Schilling B, et al. «Update on immunologic therapy with anti-CTLA-4 antibodies in melanoma: identification of clinical and biological response patterns, immune-related adverse events, and their management.,» *Semin. Oncol.*, vol. 37, n° 5, pp. 485-98, Oct 2010.

- [54] Berman D, Parker SM, Siegel J, et al. «Blockade of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 by Ipilimumab results in dysregulation of gastrointestinal immunity in patients with advanced melanoma.,» *Cancer Immun.*, vol. 24;10, p. 11, Nov 2010.
- [55] Boschetti G, Cotte E, Ruel K, et al. «Blockade of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 by Ipilimumab is associated with a profound long-lasting depletion of Foxp3+ regulatory T cells: a mechanistic explanation for Ipilimumab -induced severe enterocolitis?,» *Inflamm Bowel Dis.*, vol. 18, n° 8, pp. 1598-600, Ago 2012.
- [56] A. Tarhini, «Immune-Mediated Adverse Events Associated with Ipilimumab CTLA-4 Blockade Therapy: The Underlying Mechanisms and Clinical Management,» *Scientifica (Cairo).*, vol. 2013, n° 857519, pp. 1-19, Ene 2013.
- [57] Huang SKS, Okamoto T, Morton DL, et al. «Antibody responses to melanoma/melanocyte autoantigens in melanoma patients.,» *J Invest Dermatol*, vol. 111, n° 4, pp. 662-7, 1998.
- [58] Nordlund J, Kirkwood J, Forget B, et al. «Vitiligo in patients with metastatic melanoma: a good prognostic sign.,» *J Am Acad Dermatol.*, vol. 9, n° 5, pp. 689-96, 1983.
- [59] Bystryn JC, Rigel D, Friedman RJ, et al. «Prognostic significance of hypopigmentation in malignant melanoma.,» *Arch Dermatol*, vol. 123, n° 8, pp. 1053-55, 1987.
- [60] Freeman-Keller M, Kim Y, Cronin H, et al. «Nivolumab in resected and unresectable metastatic melanoma: characteristics of immune-related adverse events and association with outcomes.,» *Clin Cancer Res*, vol. 22, n° 4, pp. 886-94, 2016.
- [61] Sanlorenzo M, Vujic I, Daud A, et al. «Pembrolizumab cutaneous adverse events and their association with disease progression.,» *JAMA Dermatol*, vol. 151, n° 11, p. 1206, 2015.
- [62] Hua C, Boussemart L, Mateus C, et al. «Association of vitiligo with tumor response in patients with metastatic melanoma treated with pembrolizumab.,» *JAMA Dermatol*, vol. 152, n° 1, p. 45, 2016.
- [63] Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. «Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade.,» *N Engl J Med*, vol. 375, n° 18, pp. 1749-55, 2016.
- [64] Cheng F, Loscalzo J. «Autoimmune cardiotoxicity of cancer immuno- therapy.,» *Trend Immunol.*, vol. 38, n° 2, pp. 77-78, 2017.
- [65] Fujisawa Y, Yoshino K, Otsuka A, et al. «Fluctuations in routine blood count might signal severe immune-related adverse events in melanoma patients treated with Nivolumab .,» *J Dermatol Sci.*, 2017.
- [66] C Ribas A, Camacho LH, Lopez-Berestein, et al. «Antitumor activity in melanoma and anti-self responses in a phase I trial with the anti- cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 monoclonal anti- body CP-675,206.,» *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, vol. 23, pp. 8968-77, 2005.
- [67] Weber JS, Dummer R, de Pril V, et al. «Patterns of onset and resolution of immune- related adverse events of special interest with Ipilimumab : detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma.,» *Cancer*, vol. 119, pp. 1675-82, 2013.
- [68] Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, et al. «Survival, Durable Tumor Remission, and Long-Term Safety in Patients With Advanced Melanoma Receiving Nivolumab .,» *J Clin Oncol.*, vol. 32, pp. 1020-30, 2014.
- [69] Beck KE, Blansfield JA, Tran KQ, et al. «Enterocolitis in patients with cancer after anti- body blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4.,» *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* , vol. 24, pp. 2283-9, 2006.
- [70] Johnston RL, Lutzky J, Chodhry A, et al. «Cytotoxic T- lymphocyte-associated antigen 4 antibody-induced colitis and its management with infliximab.,» *Dig Dis Sci*, vol. 54, pp. 2538-

40, 2009.

- [71] Orlov S, Salari F, Kashat L, et al. «Induction of painless thyroiditis in patients receiving programmed death 1 receptor immunotherapy for metastatic malignancies.,» *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 100, pp. 1738-41, 2015.
- [72] A. Faje. «Immunotherapy and hypophysitis: clinical presentation, treatment, and biologic insights.,» *Pituitary*, 2015.
- [73] Iwama S, De Remigis A, Callahan MK, et al. «Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking anti- body.,» *Sci Transl Med*, vol. 6, pp. 230-45, 2014.
- [74] Ryder M, Callahan M, Postow MA, et al. «Endocrine-related adverse events following Ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution.,» *Endocr Relat Cancer*, vol. 21, pp. 371-81, 2014.
- [75] Kim KW, Ramaiya NH, Krajewski KM, et al. «Ipilimumab associated hepatitis: imaging and clinicopathologic findings.,» *Invest New Drugs*, vol. 31, pp. 1071-7, 2013.
- [76] Johncilla M, Misdraji J, Pratt DS, et al. «Ipilimumab -associated hepatitis: clinicopathologic characterization in a Series of 11 Cases.,» *Am J Surg Pathol*, 2015.
- [77] Berthod G, Lazor R, Letovanec I, et al. «Pulmonary sarcoid-like granulomatosis induced by Ipilimumab .,» *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, vol. 30, pp. e156-9, 2012.
- [78] Eckert A, Schoeffler A, Dalle S, et al. «Anti-CTLA4 monoclonal antibody induced sarcoidosis in a metastatic melanoma patient.,» *Dermatol Basel Switz*, vol. 218, pp. 69-70, 2009.
- [79] Barjaktarevic IZ, Qadir N, Suri A, et al. «Organizing pneumonia as a side effect of Ipilimumab treatment of melanoma.,» *Chest*, vol. 143, pp. 858-61, 2013.
- [80] Nishino M, Sholl LM, Hodi FS, et al. «Anti-PD-1-related pneumonitis during cancer immunotherapy.,» *N Engl J Med*, vol. 373, pp. 288-90, 2015.
- [81] Papavasileiou E, Prasad S, Freitag SK, et al. «Ipilimumab -induced ocular and orbital inflammation-a case series and review of the literature.,» *Ocul Immunol Inflamm*, pp. 1-7, 2015.
- [82] Robinson MR, Chan C-C, Yang JC, et al. «Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma: a new cause of uveitis.,» *J Immunother Hagerstown Md 1997*, vol. 27, pp. 478-9, 2004.
- [83] Wilgenhof S, Neyns B. «Anti-CTLA-4 antibody-induced Guillain-Barre´ syndrome in a melanoma patient.,» *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*, vol. 22, pp. 991-3, 2011.
- [84] Bot I, Blank CU, Boogerd W, et al. «Neurological immune-related adverse events of Ipilimumab .,» *Pract Neurol*, vol. 13, pp. 278-80, 2013.
- [85] Maur M, Tomasello C, Frassoldati A, et al. «Posterior reversible encephalopathy syndrome during Ipilimumab therapy for malignant melanoma.,» *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, vol. 30, pp. e76-8, 2012.
- [86] Bhatia S, Huber BR, Upton MP, et al. «Inflammatory enteric neuropathy with severe constipation after Ipilimumab treatment for melanoma: a case report.,» *J Immunother Hagerstown Md 1997*, vol. 32, pp. 203-5, 2009.
- [87] Liao B, Shroff S, Kamiya-Matsuoka C, et al. «Atypical neurological complications of Ipilimumab therapy in patients with metastatic melanoma.,» *Neuro-Oncol*, vol. 16, pp. 589-93, 2014.
- [88] Cappelli LC, Gutierrez AK, Baer AN, et al. «Inflammatory arthritis and sicca syndrome induced by Nivolumab and Ipilimumab .,» *Ann Rheum Dis*, vol. 76, pp. 43-50, 2017.
- [89] Cappelli LC, Shah AA, Bingham CO III. «Immune-related adverse effects of cancer

immunotherapy: implications for rheumatology.,» *Rheum Dis Clin North Am*, vol. 43, pp. 65-78, 2017.

- [90] Voskens CJ, Goldinger SM, Loquai C, et al. «The price of tumor control: an analysis of rare side effects of anti-CTLA-4 therapy in metastatic melanoma from the Ipilimumab network.,» *PloS One*, vol. 8, pp. e537-45, 2013.
- [91] Andrews S, Holden R. «Characteristics and management of immunerelated adverse effects associated with Ipilimumab , a new immunotherapy for metastatic melanoma.,» *Cancer Manag Res*, vol. 4, pp. 299-307, 2012.
- [92] Fadel F, El Karoui K, Knebelmann B. «Anti-CTLA4 antibody- induced lupus nephritis.,» *Engl J Med*, vol. 361, pp. 211-2, 2009.
- [93] Goldstein BL, Gedmintas L, Todd DJ. «Drug-associated poly- myalgia rheumatica/giant cell arteritis occurring in two patients after treatment with Ipilimumab , an antagonist of ctla-4.,» *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*, vol. 66, pp. 768-9, 2014.
- [94] Smith MEB, Haney E, McDonagh M, et al. «Treatment of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop.,» *Ann Intern Med*, vol. 162, pp. 841-50, 2015.
- [95] Hamid O, Robert C, Daud A, et al. «Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma.,» *N Engl J Med*, vol. 369, pp. 134-44, 2013.
- [96] Forde PM, Rock K, Wilson G, et al. «Ipilimumab -induced immune-related renal failure case report.,» *Anticancer Res* , vol. 32, p. 4607e8., 2012.
- [97] Izzedine H, Gueutin V, Gharbi C, et al. «Kidney injuries related to Ipilimumab .,» *Invest New Drugs* , vol. 32, pp. 769-73, 2014.
- [98] Di Giacomo AM, Danielli R, Guidoboni M, et al. «Therapeutic efficacy of Ipilimumab , an anti-CTLA-4 monoclonal antibody, in patients with metastatic melanoma unresponsive to prior systemic treatments: clinical and immunological evidence from three patient cases.,» *Cancer Immu- nol Immunother CII*, vol. 58, pp. 1297-306, 2009.
- [99] Robert C, Ribas A, Wolchok JD, et al. «Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in Ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial.,» *Lancet*, vol. 384, pp. 1109-17, 2014.
- [100] Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. «Classification of acute pancreatitis2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus.,» *Gut*, vol. 62, pp. 102-11, 2013.
- [101] Armand P, Nagler A, Weller EA, et al. «Disabling immune tolerance by programmed death-1 blockade with pidilizumab after autologous hematopoietic stem-cell trans- plantation for diffuse large B-cell lymphoma: results of an interna- tional phase II trial.,» *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, vol. 31, pp. 4199-206, 2013.
- [102] Gordon IO, Wade T, Chin K, et al. «Immune- mediated red cell aplasia after anti-CTLA-4 immunotherapy for metastatic melanoma.,» *Cancer Immunol Immunother CII* , vol. 58, pp. 1351-3, 2009.
- [103] Akhtari M, Waller EK, Jaye DL, et al. «Neutropenia in a patient treated with Ipilimumab (anti-CTLA-4 antibody).,» *J Immunother Hagerstown Md 1997*, vol. 32, pp. 322-4, 2009.
- [104] S du Rusquec P, Saint-Jean M, Brocard A, et al. «Ipilimumab -induced autoimmune pancytopenia in a case of metastatic melanoma.,» *J Immunother Hagerstown Md 1997*, vol. 37, pp. 348-50, 2014.
- [105] Delyon J, Mateus C, Lambert T. «Hemophilia A induced by Ipilimumab .,» *N Engl J Med*, vol. 365, pp. 1747-8, 2011.

- [106] Weber JS, Kahler KC, Hauschild A. «Management of immune-related adverse events and kinetics of response with Ipilimumab ,» *J Clin Oncol*, vol. 30, n° 21, pp. 2691-7, 2012.
- [107] Claire F. Friedman, Tracy A. Proverbs-Singh, Michael A. Postow. «Treatment of the Immune-Related Adverse Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Review,» *JAMA Oncol*, vol. 2, n° 10, pp. 1346-53, 2016.
- [108] Villadolid J, Amin A. «Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: Update on management of immune-related toxicities.,» *Transl Lung Cancer Res* 4, pp. 560-75, 2015.
- [109] Horvat TZ, Adel NG, Dang T-O, et al. «Immune-related adverse events, need for systemic immunosuppression, and effects on survival and time to treatment failure in patients with melanoma treated with Ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center.,» *J Clin Oncol.*, vol. 33, n° 28, pp. 3193-8, 2015.
- [110] Weber JS, Antonia SJ, Topalian SL, et al. «Safety profile of Nivolumab (NIVO) in patients (pts) with advanced melanoma (MEL): a pooled analysis,» *J Clin Oncol.*, vol. 33, n° 15 suppl, p. abstr9018, 2015.
- [111] Lacouture ME. «Management of dermatologic toxicities,» *J Natl Compr Canc Netw.*, vol. 13, n° 5, pp. 686-9, 2015.
- [112] Fecher LA, Agarwala SS, Hodi FS, et al. «Ipilimumab and its toxicities: a multidisciplinary approach,» *Oncologist*, vol. 18, pp. 733-43, 2013.
- [113] Choi JN., «How to recognize and manage Ipilimumab -induced dermatologic adverse events.,» ASCO Post, 2013. [En línea]. Available: <http://www.ascopost.com/issues/october-15-2013/how-to-recognize-and-manage-Ipilimumab-induced-dermatologic-adverse-events.aspx>. [Último acceso: 1 Mayo 2019].
- [114] W Lacouture ME, Wolchok JD, Yosipovitch G, et al. «Ipilimumab in patients with cancer and the management of dermatologic adverse events,» *J Am Acad Dermatol*, vol. 71, n° 1, pp. 161-9, 2014.
- [115] Rizvi NA, Mazières J, Planchard D, et al. «Activity and safety of Nivolumab , an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial,» *Lancet Oncol*, vol. 16, pp. 257-65, 2015.
- [116] Raffaele Palmirotta, Anna Passarelli, Erica Silvestris, et al. «Immune-related adverse events during anticancer immunotherapy: Pathogenesis and management (Review) », vol. 14, *Oncology Letters*, 2017, pp. 5671-80.
- [117] Postow MA, «Managing immune checkpoint-blocking antibody side effects,» *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, vol. 35, pp. 76-83, 2015.
- [118] Pagès C, Gornet JM, Monsel G, et al. «Ipilimumab -induced acute severe colitis treated by infliximab,» *Melanoma Res*, vol. 23, n° 3, pp. 227-30, 2013.
- [119] Merrill SP, Reynolds P, Kalra A, et al. «Early administration of infliximab for severe Ipilimumab -related diarrhea in a critically ill patient,» *Ann Pharmacother*, vol. 48, n° 6, pp. 806-10, 2014.
- [120] Minor DR, Chin K, Kashani-Sabet M. «Infliximab in the treatment of anti-CTLA4 antibody (Ipilimumab) induced immune-related colitis,» *Cancer Biother Radiopharm.*, vol. 24, n° 3, pp. 321-5, 2009.
- [121] Weber JS, Kudchadkar RR, Yu B, et al. «Safety, efficacy, and biomarkers of Nivolumab with vaccine in Ipilimumab -refractory or naive melanoma.,» *J Clin Oncol.*, vol. 31, n° 34, pp. 4311-8, 2013.
- [122] Weber J, Thompson JA, Hamid O, et al. «A randomized, double-blind, placebo-controlled,

phase II study comparing the tolerability and efficacy of Ipilimumab administered with or without prophylactic budesonide in patients with unresectable stage III or IV melanoma.,» *Clin Cancer Res*, vol. 15, n° 17, pp. 5591-8, 2009.

- [123] Chmiel KD, Suan D, Liddle C, et al. «Resolution of severe Ipilimumab -induced hepatitis after antithymocyte globulin therapy.,» *J Clin Oncol.*, vol. 29, n° 9, pp. e237-40, 2011.
- [124] Robert C, Long GV, Brady B, et al. «Ipilimumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation.,» *N Engl J Med*, vol. 372, pp. 320-30, 2015.
- [125] Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. «Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial.,» *Lancet Oncol*, vol. 16, pp. 375-84, 2015.
- [126] Faje AT, Sullivan R, Lawrence D, et al. «Ipilimumab -induced hypophysitis: a detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma.,» *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 99, pp. 4078-85, 2014.
- [127] Ryder M, Callahan M, Postow MA, et al. «Endocrine-related adverse events following Ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution.,» *Endocr Relat Cancer*, vol. 21, pp. 371-81, 2014.
- [128] Albarel F, Gaudy C, Castinetti F, et al. «Long-term follow-up of Ipilimumab -induced hypophysitis, a common adverse event of the antiCTLA-4 antibody in melanoma.,» *Eur J Endocrinol*, vol. 172, pp. 195-204, 2015.
- [129] Weber JS, Kahler KC, Hauschild A. «Management of immune-related adverse events and kinetics of response with Ipilimumab .,» *J Clin Oncol.*, vol. 30, pp. 2691-7, 2012.
- [130] Corsello SM, Barnabei A, Marchetti P, et al. «Endocrine side effects induced by immune checkpoint inhibitors.,» *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 98, p. 1361–1375, 2013.
- [131] Yu C, Chopra IJ, Ha E. «A novel melanoma therapy stirs up a storm: Ipilimumab -induced thyrotoxicosis.,» *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.*, vol. 2015, p. 140092, 2015.
- [132] Méndez García T, Vicente Delgado A, Sentenac Merchán JG. «Urgencias de la glándula suprarrenal.,» de *Manual de Protocolos y actuación en Urgencias*, J. J. A., Ed., Madrid, Edicomplet, 2010, pp. 969-970.
- [133] Gullo L, «Day-to-day variations of serum pancreatic enzymes in benign pancreatic hyperenzymemia.,» *Clin Gastroenterol Hepatol.*, vol. 5, n° 1, pp. 70-4, 2007.
- [134] Ahmad S, Lewis M, Corrie P, et al. «Ipilimumab -induced thrombocytopenia in a patient with metastatic melanoma.,» *J Oncol Pharm Pract.*, vol. 18, n° 2, pp. 287-92, 2012.
- [135] Weber JS, Yang JC, Atkins MB, et al. «Toxicities of immunotherapy for the practitioner.,» *J Clin Oncol.*, vol. 33, n° 18, pp. 2092-99, 2015.
- [136] Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, et al. «Adjuvant Ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial.,» *Lancet Oncol.*, vol. 16, n° 5, pp. 522-30, 2015.
- [137] Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. «Improved survival with Ipilimumab in patients with metastatic melanoma.,» *N Engl J Med*, vol. 363, pp. 711-23, 2010.
- [138] Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. «Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma.,» *Engl J Med*, vol. 364, pp. 2517-26, 2011.
- [139] Dummer R, de Pril V, Lebbé C, et al. «Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with Ipilimumab : detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma.,» *Cancer*, vol. 119, n° 9, pp. 1675-82, 2013.
- [140] C. Lebbé, S.J. O'Day, V. C. Sileni et al. «Analysis of the onset and resolution of immune-related adverse events during treatment with Ipilimumab in patients with metastatic

melanoma,».

- [141] Richter MD, Pinkston O, Kottschade LA, et al. «Cancer Immunotherapy in Patients With Preexisting Rheumatic Disease: The Mayo Clinic Experience,» *Arthritis Rheumatol.*, vol. 70, n° 3, pp. 356-60, 2018.
- [142] Johnson DB, Sullivan RJ, Ott PA, et al. «Ipilimumab therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders.,» *JAMA Oncol*, vol. 2, pp. 234-40, 2016.
- [143] Gutzmer R, Koop A, Meier, et al. «Programmed cell death protein-1 (PD-1) inhibitor therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmunity or ipilimumab-triggered autoimmunity.,» *Eur J Cancer*, vol. 75, pp. 24-32, 2017.
- [144] Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, et al. «Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab.,» *Ann Oncol*, vol. 28, pp. 368-76, 2017.
- [145] Lee B, Wong A, Kee D, et al. «The use of ipilimumab in patients with rheumatoid arthritis and metastatic melanoma.,» *Ann Oncol*, vol. 27, p. 1174–7, 2016.

Agradecimientos: A mi madre y a mi padre, por su apoyo incondicional. Al Dr. Merino por su inestimable ayuda en este trabajo.